

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE

Unter Mitarbeit von

E. Bauereisen, Leipzig - R. Dittler, Marburg/Lahn - A. Jarisch, Innsbruck - L. Lendle,
Göttingen - H. Lieb, Graz - H. Lullies, Kiel - R. Rigler, Graz - H. Schaefer, Heidelberg
F. Scheminzky, Innsbruck - H. Schriever, Mainz - G. Schubert, Wien - E. Schüg, Münster/W.
H. Weber, Heidelberg - K. Wezler, Frankfurt/Main - E. Wöhlisch, Würzburg

herausgegeben von

A. W. FORST - B. ROMEIS - R. WAGNER

108. Band · Heft 5



Urban & Schwarzenberg · München und Berlin 1956

Inhalt

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

- Dr. Hermann Bader, Vergleich der Charakteristik von thorakaler und abdominaler Aorta. Mit 3 Abbildungen 321

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz

- Doz. Dr. H. G. Klingenberg, Untersuchungen über die Wirkung elektrischer Polarisation auf die glatte Muskulatur. Mit 4 Abbildungen 330
Dr. Aloysius Krieg, Darmstadt, Adaptationen bei Mikroorganismen als Spezialfall des Differenzierungsproblems 336

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Halle/S.

- Doz. Dr. Paul-Gerhard Linke und Dr. Rudolf Polak, Über Veränderungen der Prothrombinzeit bei Reizung vegetativer Nervenstämmе. Mit 6 Abbildungen 341

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Clinical Endocrinology Research Unit (M. R. C.) der Universität Edinburgh

- Dr. Margarethe Holzbauer und Dr. Klaus Walter, In vitro Zerstörung der Nebennierenwirksamkeit von adrenocorticotropem Hormon durch Ascorbinsäure 357

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Jena

- Prof. Dr. Friedrich Schwarz, Dr. M. Krause und Dr. E. Volkmer, Untersuchungen mit Hilfe der γ -Hexachlorcyclohexans über das Farbsehen einiger Kaltblüter. Mit 5 Abbildungen 361

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien

- Prof. Dr. G. Schubert, Wahrnehmungsmodulation und ihre neurophysiologischen Grundlagen. Mit 3 Abbildungen 370

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen

- Prof. Dr. W. D. Keidel, Ein zweistufiger Transistoren-Gleichstromverstärker. Mit 7 Abbildungen 378
— Ein einfaches Diffusionsmodell zur quantitativen rußkymographischen Registrierung der Gasdifffusion. Mit 3 Abbildungen 391
Prof. Dr. W. D. Keidel und Dr. R. Bachmann, Ein einfacher Kugelschalenmikromanipulator. Mit 2 Abbildungen 396

Freibleibendes Angebot: **Handbuch der Biologie** Lfg. 1—56 DM 200.—
mit Pflichtübernahme der folg. Lieferungen · N. G. ELWERT, Univ.-Buchh. Marburg/L.

Schriftleitung: Prof. B. Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84.

Manuskripte sind zu schicken:

von Arbeiten experimentell-biologischen Inhalts an Prof. Benno Romeis, Institut für Histologie und experimentelle Biologie, München 15, Pettenkoferstr. 11, Ruf 54 0 84,
von Arbeiten physiologischen und physiologisch-chemischen Inhalts an Prof. Richard Wagner, Physiologisches Institut, München 15, Pettenkoferstr. 12, Ruf 53 3 35, 51 5 46,
von Arbeiten pharmakologischen Inhalts an Prof. August Wilhelm Forst, Pharmakologisches Institut, München 15, Nußbaumstr. 28, Ruf 51 0 34.

Erscheinungsweise: Die Zeitschrift erscheint in Heften von etwa 5 Druckbogen; je 6 Hefte bilden einen Band.

Bezugspreis: Der Preis beträgt für ständige Bezieher je Heft DM 12.50 und je Band DM 75.—. Einzelpreis des Heftes DM 14.—. Einbanddecken DM 3.— je Band.

Printed in Germany by Akademische Buchdruckerei F. Straub, München.

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München
 (Direktor: Prof. Dr. R. Wagner)

Vergleich der Charakteristik von thorakaler und abdominaler Aorta

Von Hermann Bader

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 22. Dezember 1955

In früheren Veröffentlichungen haben *Wagner* und *Kapal*¹⁵⁻¹⁸ über Ergebnisse berichtet, welche die Elastizität der ganzen Brustaorta, mit einer neuen Methodik untersucht, betreffen. Es schien von vorneherein wünschenswert, diese Untersuchungen auf größere Gebiete des arteriellen Windkessels auszudehnen. Den ersten Beitrag dazu liefert die vorliegende Arbeit, in der die elastischen Verhältnisse der Aorta thoracica (A.t.) und Aorta abdominalis (A.a.) miteinander verglichen werden. Um dies zu ermöglichen, wurde von derselben Aorta jeweils der thorakale und abdominale Abschnitt für sich zu den Dehnungsversuchen verwendet. Ein derartiger Vergleich ist aus zwei Gründen interessant: Einmal zeigen die beiden Gefäßabschnitte in ihrem histologischen Aufbau Unterschiede, zum anderen spielen sich die altersbedingten Veränderungen der Aortenwand ausgeprägter in der A.a. als in der A.t. ab. Dieses verschiedenartige Verhalten der beiden Gefäßstücke muß sich zweifelsohne auf ihre Elastizität auswirken.

Methodik

Verwendet wurde für die vorliegenden Untersuchungen die Apparatur, wie sie von *Wagner* u. *Kapal*¹⁶ entwickelt worden ist. Die Aorten stammten von Leichen, die im Pathologischen Institut der Universität München seziert wurden*. Im Ganzen wurden 22 Aorten verschiedener Lebensalter von 13 bis 85 Jahren untersucht. Die Länge dieser Aorten reichte von den Herzklappen bis zum Anfang der Iliaca communis. Sie wurden wie früher für den Versuch präpariert. Dabei wurde nicht nur in das zentrale, sondern auch in das periphere Ende der Aorta eine passende Glasglocke eingebunden. Diese Glocken konnten mit Stöpseln verschlossen werden.

Der Untersuchungsgang war folgender: Zuerst wurden drei bis vier Dehnungskurven der ganzen Aorta geschrieben, dann wurde die Aorta in Höhe des

* Herrn Prof. Hueck möchte ich für die freundliche Überlassung des Untersuchungsmaterials an dieser Stelle meinen besten Dank abstatten.

Diaphragmas, also etwa 1 cm oberhalb des Abgangs der Art. coeliaca, durch eine Schlauchklemme abgeklemmt. Diese Klemme war an einem etwa 40 cm langen Faden aufgehängt, so daß die Aorta sich frei bewegen konnte. Bei dem jetzt folgenden Versuch wurde die A.t. allein gedehnt. Danach brauchte die Aorta nur umgekehrt an die Apparatur angehängt zu werden, um die A.a. zu dehnen.

Die Auswertung der Originalkurven wurde nach folgendem Schema vorgenommen: Die Volumelastizität

$$1) \quad E' = \frac{dp}{dV} \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

wurde in der Art erhalten, daß auf die Originalkurve eine Glasplatte mit Millimeternetz aufgelegt wurde und alle 10 mm Hg möglichst genau die Tangente an die Kurve angelegt wurde. Die Steigung dieser Tangente läßt sich leicht in das tatsächliche E' umrechnen:

$$2) \quad E' = \frac{tga \cdot k_v \cdot 13350}{k_p}$$

(Hier bedeutet: α = der Winkel, der durch die an die Kurve angelegte Tangente und die Abszisse gebildet wird; k_v = die aus der Volumeichung errechnete Strecke auf der Abszisse pro cm^3 in mm; k_p = die aus der Druckeichung errechnete Strecke auf der Ordinate pro 10 mm Hg in mm; 13350 ist der 10 mm Hg entsprechende Wert in dyn/cm^2). Wird vom Schnittpunkt der Tangente mit der Abszisse die Strecke, welche 10 cm^3 Volumverschiebung entspricht, nach rechts abgetragen und in diesem Punkt der Ordinatenwert der Tangente (= a) abgelesen, dann nimmt Gl. 2 die Form:

$$3) \quad E' = \frac{a \cdot 13350}{k_p}$$

an. Diese Methode vereinfacht die Ablesung an den Originalkurven und die Berechnung von E' .

Der *Franksche* Volumelastizitätsmodul κ wurde erhalten, indem E' mit dem im Moment in der Aorta vorhandenen Volumen multipliziert wurde:

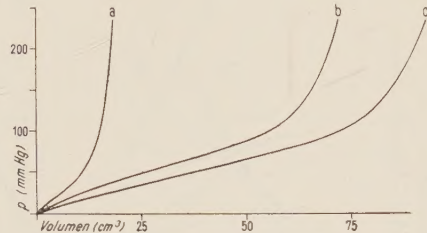
$$4) \quad \kappa = \frac{dp}{dV} \cdot V = E' \cdot V \text{ (dyn/cm}^2\text{)}$$

Ergebnisse

Wagner und Kapál fanden in einer früheren Arbeit¹⁶, daß die S-Form, wie sie bei den vorhergehenden Untersuchungen an der Rinderaorta¹⁵ ausgeprägt war, auch bei der jugendlichen menschlichen Aorta vorhanden ist. Mit zunehmendem Alter sahen die beiden Autoren eine typische Änderung der Aortancharakteristik: der erste, gegen die Volumabszisse konkave Teil flacht mehr und mehr ab, bis etwa im 5. Lebensdezenium sich die letzte Andeutung davon verliert und die Charakteristik vom Nulldruck an geradlinig oder sogar leicht konvex gegen die Abszisse verläuft. Der Wendepunkt der Kurve, der in der Jugend vorhanden war, ist nun verschwunden. Der steile Anstieg am Ende der Kurve zeigt sich in allen Lebensaltern gleichmäßig. Das jetzt vorliegende erweiterte Untersuchungsmaterial läßt erkennen, daß noch bis in den Anfang des 7. Lebensjahrzehntes die S-Form, wenn auch nur leicht angedeutet, erhalten sein kann.

Die Druck-Volum-Diagramme der ganzen Aorta, der A.t. und der A.a. eines 25 jährigen Menschen sind in Abb. 1 in ein einziges Koordinatensystem übertragen. Deutlich ist zu sehen, daß die Kurve der A.a. erheblich steiler ist als die der A.t., und diese wieder steiler als die Kurve der ganzen Aorta. Ein gleichhoher Druck wird in der A.a. bei viel geringerem Volumzuwachs erreicht. Dieser Befund ergibt sich aus dem geringerem Ausgangsvolumen der A.a., das im Durchschnitt nur den dritten bis vier-

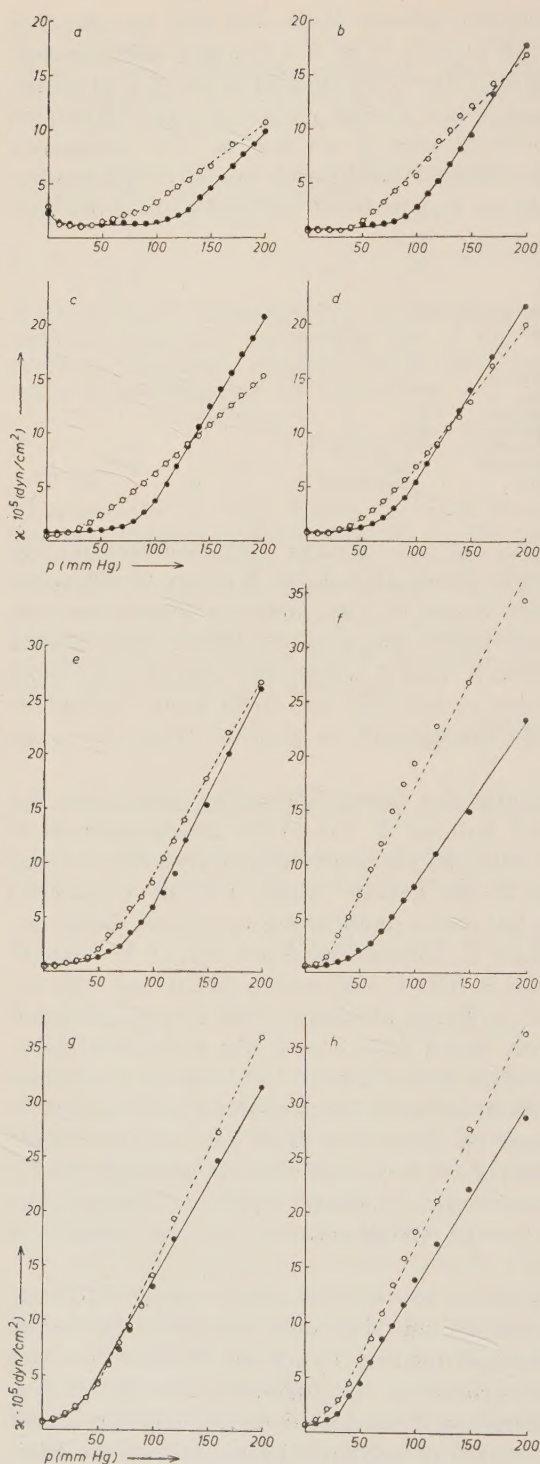
Abb. 1. Original-Druck-Volumdiagramme der Aorta eines 25jährigen Menschen in ein Koordinatensystem kopiert. Abszisse: Volumen, Ordinate: Druck. a) Druck-Volumdiagramm der Bauchaorta. b) Druck-Volumdiagramm der Brustaorta. c) Druck-Volumdiagramm der ganzen Aorta.



ten Teil des Ausgangsvolumens der A.t. beträgt. Der Wendepunkt der A.a. erfolgt bei einem niedererem Druck als bei der A.t., der Wendepunkt der ganzen Aorta liegt zwischen denen der A.t. und A.a. Außerdem verliert die A.a. ihren Wendepunkt schon einige Lebensjahre früher als die A.t. Bei einigen Aorten aus dem 6. und 7. Jahrzehnt wies die A.t. noch einen Wendepunkt auf, wogegen er bei der A.a. nicht mehr vorhanden war. Die genannten Ergebnisse fanden sich in gleicher Weise bei allen untersuchten Aorten.

Aus der verschiedenen Steigung des Druck-Volumdiagramms von A.t. und A.a. erklärt sich von selbst, daß das E' (Gl. 1) bei gleichem Druck in der A.a. einen größeren Wert aufweist als in der A.t., und wiederum das E' der A.t. größer ist als das E' der ganzen Aorta. Um die elastischen Eigenschaften der beiden Teile der Aorta unabhängig von ihrem Ausgangsvolumen miteinander vergleichen zu können, wird der von O. Frank eingeführte Volumelastizitätsmodul κ (Gl. 4) verwendet. Stellt man die aus der Originalkurve errechneten κ -Werte abhängig vom Druck graphisch dar, so erhält man Kurven, von denen Abb. 2 a—h aus acht Lebensjahrzehnten je eine zeigt. Grundsätzlich ist bei allen κ -Kurven ein horizontal oder mit geringer Steigung verlaufender Anfangsabschnitt und ein steiler ansteigendes Endstück zu erkennen. Der steile Teil der κ -Kurve bildet bei den meisten Aorten annähernd eine Gerade. Nur in wenigen Fällen fallen einzelne Punkte, wahrscheinlich bedingt durch Ablesungsfehler beim Anlegen der Tangente an die Originalkurve, aus der Linearität heraus.

Der Übergang vom Anfangs- in den Endteil der κ -Kurve wird durch die Lage des Wendepunktes im Druck-Volum-Diagramm beeinflusst. Er erfolgt bei der A.a. in allen Fällen bei geringerem Druck als bei der A.t. Das steilere Endstück der κ -Kurve verläuft in der Jugend flacher in der A.a. als in der A.t. Die Steilheit nimmt mit wachsendem Lebensalter in der A.a. mehr zu als in der A.t., so daß in späteren Lebensjahren die Stei-



gung des Endteils der κ -Kurve der A.a. steiler ist als die der A.t. Abb. 3 veranschaulicht diese Verhältnisse.

Der Beginn des Anstiegs der κ -Kurve erfolgt bei der A.t. im zweiten Jahrzehnt erst bei einem Druck von etwa 100–120 mm Hg, um kontinuierlich mit steigendem Lebensalter nach links zu wandern und im 8. und 9. Jahrzehnt schon bei einem Druck von 20–30 mm Hg zu beginnen. Ähnliche Verhältnisse fanden auch Wagner und Kapál¹⁶. Der Anstieg der κ -Kurve der A.a. dagegen fängt in der Jugend bei verhältnismäßig niederem Druck, etwa bei 60 mm Hg an, um im Alter bis ungefähr 20 mm Hg nach links zu rücken.

Unter den untersuchten Aorten waren drei, die von Menschen stammten, die im Leben einen Hochdruck aufwiesen. Der Verlauf des κ einer dieser Aorten ist in Abb. 2 f gezeichnet. Das κ der A.a. verläuft hier steiler, als

Abb. 2 a–h.

Abb. 2 a–h. Der Volumelastizitätsmodul κ der Bauch- und Brustaorta. Es sind die κ -Werte von acht verschiedenen Aorten aus je einem Lebensjahrzehnt als Funktion des Druckes graphisch dargestellt. a) 13 Jahre, b) 25 Jahre, c) 33 Jahre, d) 45 Jahre, e) 57 Jahre, f) 65 Jahre (Hochdruck), g) 75 Jahre, h) 85 Jahre. o—o: κ -Werte der Bauchaorta. ●—●: κ -Werte der Brustaorta.

es nach dem Verhalten der anderen Aorten zu vermuten wäre. Einen ähnlichen Verlauf der κ -Kurve zeigten auch die anderen beiden Hochdruckaorten. Die gleichen Ergebnisse erhielt Sperling¹⁰ bei seinen mit derselben Methode durchgeführten Untersuchungen.

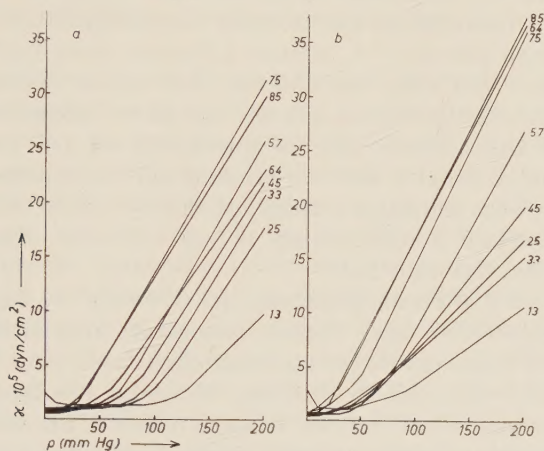


Abb. 3 a und b. Die in Abb. 2 gezeigten κ -Kurven getrennt nach Bauch- und Brustaorta in ein Koordinatensystem eingezeichnet. a) die κ -Kurven der Brustaorten. b) die κ -Kurven der Bauchaorten.

Besprechung der Ergebnisse

Die Wand eines elastischen Gefäßes ist vor allem aus elastischen Faserzügen oder Lamellen aufgebaut, die durch glatte Muskelfasern miteinander verbunden sind. Dazwischen befindet sich kollagenes Bindegewebe. Die gesamte Aorta stellt den Typ eines solchen elastischen, sogenannten ungeschichteten Gefäßes dar, doch zeigt der mikroskopische Aufbau der Aorta nicht in allen Teilen das gleiche Bild, die Struktur der Wand ändert sich gegen das Ende des Gefäßes zu. In der Aorta ascendens, im Bogen und auch noch im Anfang der Aorta descendens befinden sich 40—60 Lamellen von elastischen Fasern übereinander, in der Aorta abdominalis sind es aber nur mehr etwa 20 Lamellen. Die Muskularis in diesem Abschnitt ist stärker ausgebildet als in der A.t., die einzelnen Muskelfasern nehmen an Dicke zu (¹, weitere Literatur siehe dort).

Mit zunehmendem Alter erfährt die Aortenwand typische Veränderungen. Die Intima, die in frühester Jugend nur schmal ist, wird breiter, ferner wird ab dem dritten Jahrzehnt elastisches Bindegewebe in fortschreitendem Maße durch Kollagen ersetzt. Dazu stellen sich noch andere regressive Veränderungen ein. In die Grundsubstanz der Media werden im Alter kleinste Kalkkörnchen eingelagert, die Muskulatur bleibt dabei erhalten, die elastischen Fasern dagegen verändern sich mit der Zeit, sie sehen im mikroskopischen Bild gekrönt aus. Diese Veränderung der elastischen Fasern wird als Abnützungserscheinung angesehen, die durch die dauernde Beanspruchung zustande kommt. Zu diesen bei jedem Menschen

früher oder später eintretenden Altersveränderungen kommt in den meisten Fällen noch eine Grundsubstanzverfettung der Intima und der inneren Mediaschichten. Auf diese Einlagerung von Lipoid folgt ein Wachsen von kollagenen Fasern. In ungünstigen Fällen führt diese Degeneration zur Bildung von Atheromen, atheromatösen Geschwüren, Einlagerung von Kalk und letzten Endes zur Bildung von Kalkplatten, die die ganze Intima einnehmen können (⁵⁻⁸, weitere Literatur siehe bei ⁸).

Da die Leichen erst nach der üblichen Zeit seziiert wurden, außerdem keinerlei Maßnahmen getroffen wurden, die glatte Muskulatur am Leben zu erhalten, ist anzunehmen, daß die Muskularis bei den Versuchen schon abgestorben und erschlafft war. Ihr Einfluß auf das elastische Verhalten der Aorta kann vernachlässigt werden, da die tote glatte Muskulatur, wie *Triepel*¹³ nachweisen konnte, einen 10 fach kleineren Elastizitätsmodul als elastisches Bindegewebe hat.

Die S-Form der Aortencharakteristik, die *O. Frank*²⁻⁴ aus der Dehnung von Aortenwandstreifen und -ringen theoretisch abgeleitet hat und die von *Wagner* und *Kapal* bei ihren Untersuchungen an der A.t. experimentell gefunden wurde, zeigte sich in ähnlicher Weise bei der Dehnung der A.a. Ein Unterschied gegenüber der A.t. besteht insofern, als der Wendepunkt und damit der Beginn des steil ansteigenden Teils der α -Kurve bei der A.a. immer näher am Null-Druck liegt als bei der A.t. Im Laufe des Lebens rückt sowohl der Wendepunkt der Druck-Volumdiagramme der beiden Gefäßstücke, als auch der Beginn des steilen Teiles der α -Kurve nach links. Für diese Altersveränderungen der Aortenelastizität machten *Wagner* und *Kapal* zum einen die fibröse Umwandlung der Aortenwand und zum anderen eine Veränderung der elastischen Fasern im Sinne einer „Ausreckung“ verantwortlich.

Eine Erklärung für den manchmal noch im siebenten Lebensjahrzehnt vorhandenen Wendepunkt des Druck-Volum-Diagramms der A.t., den *Wagner* und *Kapal* in diesem Alter nicht mehr gefunden haben, wäre vielleicht darin zu sehen, daß bei den früheren Untersuchungen keine Rücksicht auf eventuelle pathologische Veränderungen genommen wurde, unter dem jetzt erweiterten Untersuchungsmaterial aber Aorten waren, die in höherem Alter nicht in dem Maße von regressiven Veränderungen befallen waren, wie es gewöhnlich zu erwarten wäre. Würden die Untersuchungen auf eine noch größere Zahl von Aorten, vor allem solcher von Menschen über dem 70. Lebensjahr ausgedehnt, wäre es denkbar, daß auch dann in manchen Fällen ein Wendepunkt zu sehen wäre.

Da die Menge der elastischen Elemente gegen Ende der Aorta zu abnimmt, die A.a. im Verhältnis zur A.t. also weniger elastische Fasern besitzt, ist zu erwarten, daß die A.a. dehnbarer ist als die A.t. Tatsächlich liegen die α -Werte der A.a. in niedrigen Druckbereichen unter denen der A.t. Der frühere Übergang der α -Kurve der A.a. in den steiler ansteigenden Teil könnte vermuten lassen, daß dort der in dehnungsabhängiger Aufeinanderfolge stattfindende zusätzliche Einsatz von elastischen Elementen (vergleichbar der „progressiven Federung“ in der Technik) schon bei geringerer Wandbeanspruchung erschöpft ist als bei der A.t. Die kollage-

nen Fasern werden deshalb bei niedrigerem Druck in den Dehnungsprozeß mit einbezogen im Sinne einer Bindegewebsbeanspruchung als Schutz vor einer Überdehnung der Aortenwand. Bei diesem Vorgang kommen wahrscheinlich nicht alle kollagenen Fasern gleichzeitig zum Einsatz, vielmehr wäre auch hier ein Recruitment⁹, wie es Wagner und Kapal¹⁵ für die elastischen Elemente angenommen haben, in Erwägung zu ziehen.

Schwer zu erklären ist der flachere Verlauf des steilen Teils der α -Kurven der jugendlichen A.a. gegenüber der A.t. Es könnte vielleicht so sein, daß die A.a. nicht nur weniger elastische Lamellen besitzt als die A.t., sondern auch weniger kollagenes Bindegewebe. Das würde bedeuten, daß das Recruitment der kollagenen Fasern in der A.a. nicht in dem Maße stattfinden kann, wie in der A.t. Es könnten nicht so viele kollagene Fasern nacheinander eingeschaltet werden wie in der A.t., die Wand der A.a. würde also, nachdem sie zwar in mittleren Druckbereichen durch die frühere Inanspruchnahme von kollagenem Bindegewebe eine höhere Elastizität aufwies als die Wand der A.t., in höheren Druckbereichen dehnbarer werden als die A.t., deren größere Anzahl von kollagenen Fasern jetzt vollständig in die Dehnung einbezogen sind. Endgültig ist diese Frage nur experimentell zu lösen, etwa durch getrennte Untersuchungen der einzelnen Elemente, wie sie in der Rohrwand vorhanden sind. Dies könnte zum Beispiel durch selektive Verdauung von Elastin und Kollagen, oder durch Kochen des Gefäßes ermöglicht werden.

Im Laufe des Lebens treten in der Wand der Aorta die oben geschilderten regressiven Prozesse ein. Die Folge aller dieser regressiven Veränderungen ist eine Verrückung des Wendepunktes des Druck-Volum-Diagrammes nach links, gleichzeitig beginnt auch die α -Kurve früher mit ihrem steilen Teil. Diese Eigentümlichkeit haben sowohl A.t. als auch A.a. gemeinsam. Der Unterschied beider Gefäßstücke in ihrem elastischen Verhalten besteht darin, daß diese Wanderung des Wendepunktes in der A.a. früher erfolgt und der Wendepunkt in der Folge einige Jahre vor dem der A.t. verschwindet. Zu erklären wäre dieses verschiedenartige Verhalten durch die in der A.a. früher einsetzenden regressiven Altersveränderungen. In derselben Aorta zeigt die Wand der A.t. im allgemeinen ein jugendlicheres Aussehen als die A.a. Da diese regressiven Veränderungen eine Verminderung und durch die Ausreckung ein Dehnbarerwerden der elastischen Fasern bedingen, wird das gleiche Volumen bei geringerem Druck erreicht, die kollagenen Fasern, die als Schutz gegen Überdehnung dienen, kommen früher zum Einsatz. Dadurch rückt der Wendepunkt nach links, die α -Kurve geht bei geringerem Druck in den steil ansteigenden Teil über. Dieser Vorgang spielt sich in der A.a. einige Jahre eher ab als in der A.t., da die regressiven Prozesse, wie sie oben beschrieben wurden, in beiden Gefäßabschnitten nicht gleich verlaufen.

Das kollagene Bindegewebe, das mit zunehmendem Alter die Stelle der elastischen Fasern mehr und mehr einnimmt, muß zweifelsohne die Elastizität der Aorta im Sinne einer geringeren Dehnbarkeit verändern. Diese Veränderung der Elastizität ist in der A.a., in der sich der Ersatz des

elastischen Materials durch kollagene Fasern vor allem und früher abspielt, in größerem Maße zu erwarten als in der A.t. Die Ergebnisse zeigten, daß das κ der alten A.a. wirklich in mittleren und höheren Druckbereichen immer über dem der alten A.a. liegt. Der steile Teil der κ -Kurven der A.a. ist im Alter nicht mehr wie in der Jugend flacher als der der A.t., sondern er ist steiler geworden. Es ist anzunehmen, daß diese Änderung der Steilheit der κ -Kurven der beiden Gefäßabschnitte durch das in der alten A.a. sehr wahrscheinlich reichlicher als in der alten A.t. vorhandene kollagene Bindegewebe verursacht ist.

Die drei Hochdruckaorten, die sich unter den untersuchten Aorten fanden, zeigten ein ähnliches Bild der κ -Kurven, wie es bei Aorten aus höheren Lebensaltern zu erwarten gewesen wäre. Der geringen Menge wegen können für die Gründe dieses Verhaltens keine Schlüsse gezogen werden. Hier wäre vor allem der Grund des Hochdruckes und die Zeit, die er schon bestand, zu berücksichtigen.

Zusammenfassung

Es wurde mit der von Wagner und Kapál angegebenen Methode der Unterschied der Elastizität zwischen Aorta thoracica und Aorta abdominalis untersucht. Dabei zeigte sich, daß der Wendepunkt des Druck-Volum-Diagramms bei der Aorta abdominalis bei niedrigerem Druck eintritt als bei der Aorta thoracica. Der druckabhängige Verlauf des Volumelastizitätsmoduls κ ist vom Alter abhängig. Die κ -Kurve beginnt bei der jugendlichen Aorta abdominalis früher zu steigen als bei der Aorta thoracica, sie zeigt aber im weiteren Verlauf eine flachere Steigung als die κ -Kurve der Aorta thoracica. Je älter die Aorta wird, desto näher rückt der Anfang des steilen Teils der κ -Kurve in beiden Abschnitten des Gefäßes an den Nulldruck. Die Steigung der κ -Kurve ist aber nun bei der Aorta abdominalis steiler als bei der Aorta thoracica. Als Grund dafür werden sowohl der verschiedenartige anatomische Aufbau der Wand der Aorta thoracica und der Aorta abdominalis, als auch die in unterschiedlicher Stärke auftretenden regressiven und degenerativen Veränderungen der beiden Gefäßstücke angesehen.

Summary

Pressure-volume-diagrams of the human thoracic and abdominal aorta of different age are compared. The curves represented by the values of the volume-elasticity-modulus depending on the interior pressure, take a different course; this is explained by the difference in the structure of the aortic wall and by the age-depending variation in both sections of the aorta.

Résumé

On a comparé les diagrammes pression-volume des aortes thoracique et mésentérique d'âge différent. Les différentes variations présentées par les valeurs concernant le coefficient volume-élasticité en relation avec la pression intérieure sont causées par les différentes structures des parois des deux sections de vaisseaux et par leurs modifications dues à l'âge.

Schrifttum

- 1 Benninghoff, A., Handb. d. mikr. Anat. VI, 1 (1930): 81 — 2 Frank, O., Zschr. Biol. 71 (1920): 255 — 3 ders., ebda. 88 (1928): 106 — 4 ders., S.ber. Ges. Morph. München 37 (1926): 23 — 5 Hueck, W., Münch. med. Wschr. 1920: 535, 573, 606 —

- 6 *ders.*, Zieglers Beitr. **66** (1920): 331 — 7 *Jores, L.*, Zieglers Beitr. **41** (1907): 167 — 8 *ders.*, Handb. d. spez. path. Anat. u. Histol. II (1924): 608 — 9 *Lidell, E. G. T.* a. *Ch. Sherrington*, Proc. roy. Soc. **1925**, 488 — 10 *Sperling, M.*, Inaug. Diss. München 1954 — 11 *Thoma, R.*, Zieglers Beitr. **66** (1920): 301 — 12 *ders.*, Virchows Arch. **236** (1922): 254 — 13 *Triepel, H.* Anat. Hefte **10** (1898): 1 — 14 *Wagner, R.*, Zschr. Biol. **103** (1950): 179 — 15 *Wagner, R. u. E. Kapal*, Zschr. Biol. **104** (1951): 169 — 16 *dies.*, ebda. **105** (1952): 263 — 17 *dies.*, Klin. Wschr. **30** (1952): 1 — 18 *dies.*, Naturwiss. **41** (1954): 29 — 19 *Wezler, K. u. A. Böger*, Erg. Physiol. **41** (1939): 298

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Graz
(Vorstand: Prof. Dr. R. Rigler)*

Untersuchungen über die Wirkung elektrischer Polarisation auf die glatte Muskulatur

Von H. G. Klingenberg

Mit 4 Abbildungen

Eingegangen am 3. Januar 1956

Vorausgegangene Untersuchungen⁴ hatten ergeben, daß eine Reihe positiv bzw. negativ geladener Stoffe eine kontrahierende bzw. erschlaffende Wirkung auf die glatte Muskulatur ausüben, wobei der Zusammenhang zwischen der elektrostatischen Ladung dieser Substanzen und ihren Wirkungen als sehr wahrscheinlich anzunehmen war. Die folgenden Untersuchungen wurden unternommen, um festzustellen, ob mittels Polarisation durch den elektrischen Strom ähnliche Wirkungen zu erzielen sind. Auf diese Weise könnte die wesentliche Bedeutung der Ladung unabhängig von eventuell doch eine Rolle spielenden, sonstigen Eigenschaften der früher angewandten Stoffe noch klarer erfaßt werden.

Methodik

Die in den Experimenten verwendete Apparatur entsprach im Wesentlichen der von *Fleckenstein*² angegebenen. Als Versuchsobjekte dienten die Uteri von Meerschweinchen und Ratte, der Darm beider Tiere, die Carotis vom Rind und der Froschmagen. Der zu untersuchende Muskel befand sich in Tyrodelösung von 38° C, die mit Sauerstoff durchströmt war. Zur Sicherung gegen pH-Schwankungen wurde der Sauerstoff durch eine Aufschlammung von Magnesiumcarbonat in Phosphatpuffer geleitet⁵, ehe er das Versuchsbad durchperlte. Das pH konnte auf diese Weise konstant bei 7,3 gehalten werden. Aus dem gleichen Grund und auch, um die Beeinflussung des Muskels durch an den Elektroden entstehende Elektrolysenprodukte zu vermeiden, wurden diese vom eigentlichen Versuchsgefäß entfernt. Abb 1 gibt die Anordnung wieder. Nach Füllung der Apparatur mit Tyrodelösung wurde der Muskel mit seinem unteren Drittel in den unteren, verjüngten Teil des Versuchsgefäßes hineingezogen, so daß dieser durch den Muskel abgeschlossen war. Der andere Muskelanteil ragte in den weiten Teil des Gefäßes. Die Kontraktionen erfolgten an dem oberen Teil des Muskels, der mittels eines dünnen Glasfadens mit einem isotonischen Hebel verbunden war. Der Badflüssigkeit im Versuchsgefäß, dessen Inhalt 35 ml betrug, konnten gegebenenfalls auf ihre Wirksamkeit zu prüfende Substanzen, die in Tyrodelösung gelöst waren, zugesetzt werden. Die elektrische Polarisierung

tion erfolgte durch Gleichstrom von 0 bis 150 Volt Klemmenspannung. Bei den Versuchen wird immer diese Klemmenspannung angegeben; die tatsächlich wirksame ist natürlich infolge des ausgiebigen Nebenschlusses durch die Flüssigkeit wesentlich geringer und hängt zum Teil auch davon ab, wie tief der Muskel in den verjüngten Teil des Versuchsgefäßes hineingezogen worden war.

Ergebnisse

Die Polarisation des glatten Muskels führt zu einer Reaktion, die erstens von der Art der Elektrode und zweitens von der angewandten Spannung abhängig ist. Wird die Elektrode E_1 als Anode gewählt, dann zeigt sich ein erregender, muskelverkürzender Effekt, wird sie Kathode, so tritt Erschlaffung ein, wenn der Strom fließt und Erregung bei Öffnung des Stromkreises. Dieser Befund scheint zunächst im Widerspruch zu den Erfahrungen über die polare Erregung zu stehen. Die Beobachtung zeigt jedoch, daß, falls die Elektrode E_1 Anode ist, sich das kathodenwärts gerichtete Muskelende verkürzt. Bei direkter Anlegung der Elektroden erfolgt die Kontraktion an der Kathode. Mithin muß die ins Bad tauchende Elektrode E_2 als die polarisierende angesehen werden, so wie das in einer ganz ähnlichen Versuchsanordnung auch von Bülbring¹ beschrieben worden ist.

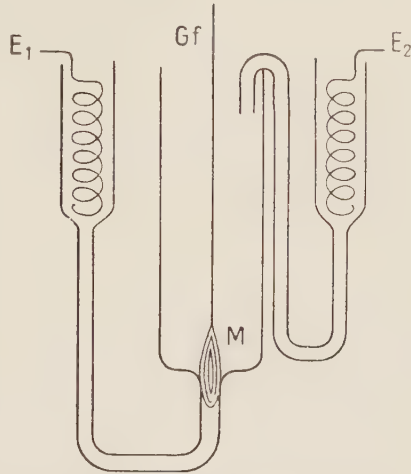


Abb. 1. Apparatur zur elektrischen Polarisation (schematisch). E_1 und E_2 Platinelektroden, M Muskel, Gf Glasfaden zur Verbindung mit dem Schreibhebel.

Kathodische Polarisation

Wird ein glatter Muskel einer kathodischen Polarisation unterworfen, so kommt es zu einer Verkürzung, deren Ausmaß von der zur Polarisation verwendeten Spannung abhängig ist. Mit steigender Spannung nimmt die Verkürzung zunächst rasch, darauf aber nur mehr wenig zu, um schließlich einem Endwert zuzustreben. Eine derartige Reaktionsweise konnte an verschiedenen Uteruspräparaten von der Ratte und vom Meerschweinchen sowie auch an der Arteria carotis des Rindes beobachtet werden.

Ferner wurde die Wirkung eines negativ geladenen Stoffes auf den Muskel während der kathodischen Polarisation geprüft. Ein Meerschweinchenuterus wurde mit 15 Volt polarisiert. Nachdem die Verkürzung ein konstantes Niveau erreicht hatte, wurde bei Fortbestehen der Polarisation Eosin in einer Endkonzentration von 30 mg⁰/₁₀ zugesetzt. Es kam fast augenblicklich zur Erschlaffung des Organs, die durch Steigerung der polarisierenden Spannung auf 30 Volt wieder aufgehoben werden konnte; wurde die Spannung auf 15 Volt zurückgeführt, so trat wiederum Erschlaffung ein.

Anodische Polarisation

Die anodische Polarisation äußert sich an ruhenden Präparaten glatter Muskel in einer geringfügigen Kontraktion, die kurz nach dem Einschalten des Stromes auftritt, der darauf trotz Fortdauer des Stromflusses die Erschlaffung folgt. Beim Ausschalten des Stromes beobachtet man wieder eine geringe Kontraktion.

Deutlich sichtbar ist die hemmende Wirkung anodischer Polarisation auf ein in Erregung befindliches Organ. So wurde z. B. ein Uterus mit starker Spontanmotorik anodisch polarisiert. 45 Volt waren in diesem Falle ausreichend, um die Höhe der Spontankontraktionen zu senken; nach dem Ausschalten des Stromes wurde die ursprüngliche Höhe wieder erreicht. Die kathodische Polarisation desselben Organs hingegen hebt den Tonus und steigert die Kontraktionshöhe. Die erschlaffende Wirkung anodischer Polarisation zeigt sich auch gegenüber einem durch einen positiv geladenen Stoff wie z. B. Toluidinblau erregten Uterus. Ebenso kann auch ein durch Adenosintriphosphat kontrahiertes Organ auf diesem Wege zur Erschlaffung veranlaßt werden.

Diskussion

Wie eingangs dieser Arbeit gesagt, wurden diese Versuche angestellt, um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, ob die früher durch geladene Stoffe erzielten Wirkungen auf die glatte Muskulatur im Wesentlichen auf die elektrostatische Ladung jener Substanzen zurückgeführt werden darf. Die Ergebnisse zeigen, daß diese Annahme zurecht bestehen dürfte; denn die Wirkung der elektrischen Polarisation war eindeutig von der Wahl der wirksamen Elektrode abhängig. Es besteht somit durchaus eine Parallelität der Wirkungen von elektrischer Polarisation durch den Strom und des Einflusses durch Stoffe entsprechender elektrostatischer Ladung. Nach *Fleckenstein*³ kann man diese Stoffe in Kat- und Anelektrotonica einteilen.

Diese Übereinstimmung der Wirkung von elektrischer und chemischer Polarisation läßt sich nicht nur in qualitativer sondern auch in quantitativer Hinsicht feststellen.

Die Abb. 2 zeigt — nach Korrektur auf eine gerade Ordinate — den zeitlichen Ablauf der Muskelverkürzung eines Meerschweinchenuterus, der je 45 Sekunden mit verschiedenen Spannungen kathodisch polarisiert worden war. Der Verlauf dieser Kurve läßt sich durch die Gleichung

$$h = h_v(1 - e^{-k(t-t_s)}) \quad (1)$$

beschreiben. h bedeutet die Muskelverkürzung zu einer beliebigen Zeit t , h_v die nach (theoretisch unendlicher) praktisch endlicher Zeit erreichte, der jeweiligen Spannung entsprechende Verkürzung; t_s ist das Zeitintervall vom Einschalten des Stromes bis zum Beginn der Kontraktion. Diese ist umso länger, je geringer die Spannung ist. Der Zusammenhang zwischen h_v und der Spannung V ist in Abb. 3 dargestellt und folgt der Gleichung:

$$h_v = h_{\max} \frac{(V - V_s)}{(V - V_s) + K} \quad (2)$$

Hierin bedeuten h_{\max} die maximal erreichbare Verkürzung, V_s die Schwellenspannung und K eine Konstante, deren Wert gleich dem von $(V - V_s)$ ist, bei dem $h_v/h_{\max} = 1/2$ ist.

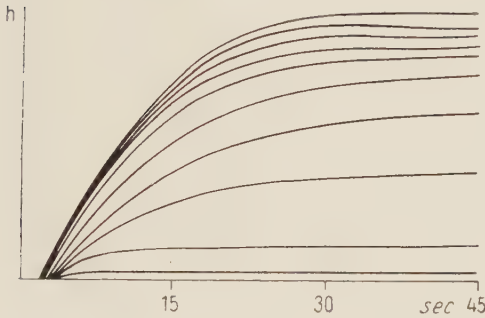


Abb. 2

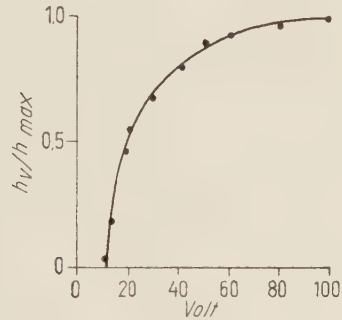


Abb. 3

Abb. 2. Zeitlicher Ablauf der Verkürzung eines Meerschweinchenuterus bei kathodischer Polarisation mit Spannungen von 10 bis 100 Volt. Polarisationsdauer, je 45 sec. Ordinate: Kontraktionshöhe h (mm Zeigerausschlag); Abszisse: Zeit t (sec).

Abb. 3. Abhängigkeit des Verhältnisses der Kontraktionshöhe h_v zur maximal erreichbaren h_{\max} (Ordinate) von der Spannung V bei kathodischer Polarisation (derselbe Uterus wie in Abb. 8).

Abb. 4. Beziehung zwischen dem Verkürzungsgrad α , der Spannung V und der Zeit t bei konstanter Temperatur. τ : Halbwertzeit-Kurve. Von den Zeit-Spannungs-Kurven sind nur die für 15, 20, 30, 60 und 100 Volt eingezeichnet. (Das Diagramm wurde auf Grund der in den Abb. 8 und 9 dargestellten Kurven konstruiert).



Abb. 4

Setzt man Gleichung 2 in 1 ein und bezeichnet man das Verhältnis h/h_{\max} als den Verkürzungsgrad α , dann drückt sich die Beziehung zwischen dem Verkürzungsgrad α , der Spannung V und der Zeit t bei konstanter Temperatur in nachstehender Gleichung aus:

$$\alpha = \frac{(V - V_s)}{(V - V_s) + K} (1 - e^{-k(t - t_s)}) \quad (3)$$

Durch graphische Darstellung in einem dreidimensionalen Koordinatensystem erhält man eine Zustandsfläche, die die genannten Zusammenhänge veranschaulicht (Abb. 4). Man erkennt die den Gleichungen 1 und 2 entsprechenden Kurvenzüge und sieht ferner auf der V - t -Ebene die Reiz-Zeit-Spannungskurve für einen bestimmten Verkürzungsgrad, welche

gemäß Gleichung 3 durch

$$V = V_s + \frac{Ka}{(1 - e^{-k(t-t_s)}) - a}$$

beschrieben wird.

Wird die Muskelverkürzung durch Stoffe mit positiver elektrischer Ladung durchgeführt (z. B. Protamin, Toluidinblau u. a.), so finden sich auch hier dieselben Verhältnisse wieder, wie sie eben erörtert wurden. Jeder Konzentration eines derartigen Stoffes ist eine bestimmte Verkürzung zugeordnet, wobei die Gleichung

$$h_c = h_{\max} \frac{(c - c_s)}{(c - c_s) + K} \quad (4)$$

gilt. h_c ist die Verkürzung bei der Konzentration c (mg^0/o), c_s die Schwellenkonzentration, K wieder eine Konstante, die analog zu finden ist, wie es oben beschrieben wurde. Der zeitliche Verlauf vom Zusatz des Stoffes zum Bad bis zum Erreichen der Kontraktionshöhe h_c folgt der Gleichung:

$$h = h_c (1 - e^{-k(t-t_s)}) \quad (5)$$

Gleichung 4 in 5 eingesetzt ergibt somit:

$$a = \frac{(c - c_s)}{(c - c_s) + K} (1 - e^{-k(t-t_s)}) \quad (6)$$

Die Gleichungen für die elektrische und chemische Polarisation sind also identisch und das Diagramm in Abb. 4 gilt somit für beide hier behandelten Fälle. Ein Unterschied, der jedoch kein prinzipieller ist, besteht insofern, als der zeitliche Ablauf der chemischen Polarisation wesentlich langsamer ist. Grob gesprochen vollzieht sich hier in Minuten, was bei elektrischer Polarisation in Sekunden vor sich geht.

Die Gleichungen 2 und 4 gleichen formal der Langmuirschen Adsorptionsisotherme, sind aber auch nach dem Massenwirkungsgesetz deutbar. Ob es sich hierbei über das Formale hinaus auch um sachliche Beziehungen handelt, muß derzeit dahingestellt bleiben.

Die Kontraktion, die sowohl durch elektrische wie auch durch chemische Polarisation am glatten Muskel zustandekommt, ist mit dem sog. Kathodenwulst als identisch zu betrachten. Die chemische Polarisation ergreift zum Unterschied von der elektrischen jedoch den Muskel in seiner ganzen Ausdehnung. Die grundsätzliche Ähnlichkeit dieser beiden Polarisationsarten verdient vielleicht Beachtung, weil Kat- und Anelektrotonus, die man als nur experimentelle Bedingungen ansieht, welche in vivo nicht vorkommen, doch eine Bedeutung im lebenden Organismus haben könnten. Zufolge der Möglichkeit, elektrotonische Zustände durch Stoffe bestimmter Ladung herbeiführen zu können, erscheint es denkbar, daß Stoffe dieses Typs, die, wie früher gezeigt, ihrer chemischen Natur nach sehr unterschiedlich sein können, durch Kontakt mit der glatten Muskulatur deren Aktivitätszustand oder ihre Ansprechbarkeit auf verschiedene Reize zu beeinflussen vermögen.

Zusammenfassung

Untersuchungen über die elektrische Polarisation der glatten Muskulatur ergeben, daß diese auf kathodische Polarisation mit Verkürzung reagiert. Anodische Polarisation wirkt erregungsmindernd. Der Grad der Muskelverkürzung im Katelektrotonus ist eine Funktion der Zeit und der (elektrischen) Spannung. Die für diesen Fall gefundenen mathematischen Beziehungen gelten auch für die chemische Polarisation. Die Übereinstimmung der Wirkungen elektrischer und chemischer Polarisation zeigt sich auch darin, daß beide Einflüsse untereinander austauschbar sind.

Summary

Investigations on the electric polarization show that smooth muscles respond to cathodic polarization with contraction. Anodic polarization lowers the excitation. In catelectrotonus the degree of the contraction of muscles is a function of time and voltage. The mathematical relations established in this case are valid also for the chemical polarization. The conformity of the effects of electric and chemical polarization is also shown by the fact that both influences are interchangeable.

Résumé

Les recherches concernant la polarisation électrique de la musculature lisse ont montré que celle-ci réagit par un raccourcissement à la polarisation cathodique. La polarisation anodique produit une diminution de l'excitation. Le degré de raccourcissement des muscles dans la tonicité électrique cathodique est fonction du temps et de la tension électrique. Les relations mathématiques établies dans ce cas valent aussi pour la polarisation chimique. La concordance des effets de polarisation électrique et chimique apparaît aussi dans le fait que les deux influences sont échangeables.

Schrifttum

- 1 *Bülbring, E.*, J. Physiol. **128** (1955): 200 — 2 *Fleckenstein, A., H. Hille u. W. E. Adam*, Pflügers Arch. **253** (1951): 264 — 3 *Fleckenstein, A.*, Der Kalium-Natrium-Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv, Berlin, Göttingen, Heidelberg 1955, S. 61 ff. — 4 *Klingenberg, H. G.*, Zschr. Biol. **108** (1956): 312 — 5 *Thomas, J. E.*, Amer. J. Physiol. **97** (1931): 567

Adaptationen bei Mikroorganismen als Spezialfall des Differenzierungsproblems

Von A. Krieg, Darmstadt

Eingegangen am 9. Januar 1956

Adaptationen und verwandte Phänomene lassen sich an Mikroorganismen infolge deren kurzer Generationsdauer bei durchweg asexueller Vermehrung durch Zweiteilung besonders leicht studieren und besitzen daher in der Bakteriologie eine große Bedeutung.

Charakteristische Eigenschaften der Lebewesen sind Reproduktion und Mutation, die die Evolution des Lebens ermöglichen. Diese Eigenschaften lassen sich auch bei Bakterien (vgl. *Kaplan* 1947) bis auf die Gene als elementare Träger erblicher Anlagen zurückführen. Die herrschende Meinung ist, daß einzig und allein ungerichtete Gen-Unfälle, sog. Gen-Mutationen und ihre Auswirkungen im Phänotyp das Evolutionsmaterial liefern, aus dem die Selektion nur das Best-Angepaßte überleben läßt. Diese Theorie geht m. E. jedoch zu weit und vernachlässigt Beobachtungen, die zwar dem Lamarckismus nahe zu stehen scheinen, sich jedoch von ihm durch das Fehlen der Nichtkorreliertheit zwischen Ursache und Wirkung unterscheiden. Diese Beobachtungen betreffen die sog. Adaptationen, die ebenso umweltbedingt sind wie die hinreichend bekannten Anpassungen des Individuums in seinem Verhalten gegenüber der Umwelt. Im Gegensatz zu den exogenen Anpassungen scheinen jedoch die Adaptationen über Generationen hin „erblich“ zu sein. Solche Adaptationen stehen im folgenden zur Diskussion, während Gen-Mutationen in diesem Zusammenhang nicht betrachtet werden sollen, weder im Hinblick auf Stoffwechsel-Mutanten noch im Hinblick auf Resistenzerwerb. Der Adaptation kommt dabei ebenso ein Auslesewert zu wie den echten Mutationen: Nicht-adaptierte Individuen fallen der Selektion anheim.

Die Wechselwirkung zwischen Umwelt und Lebewesen spielt sich über die Rezeptoren oder „Seitenketten“ des Protoplasmas ab. *Ehrlich* machte diese Verhältnisse zum Gegenstand seiner „Seitenketten-Theorie“, indem er den Begriff der chemischen Affinität auf biologische Probleme anwandte. Das Schema gilt sowohl für die Assimilation von Substraten als auch für Bindung von Reagenzien, deren Wirkung als Reizmittel (Stimulans) oder Gift (Noxe) von der applizierten Dosis abhängt.

Aus Untersuchungen über den Verwendungsstoffwechsel von Bakterien ist bekannt, welche Substrate für ein bestimmtes Bakterium assimilierbar

sind und welche nicht. Resistenzprüfungen andererseits lassen sensible und resistente Stämme gegenüber bestimmten Chemotherapeutica (bzw. Antibiotika) erkennen. Diese Verhältnisse sind ohne weiteres nach der *Ehrlichschen* Theorie erklärbar: Es sind für die entsprechenden Substrate oder Gifte spezifische Rezeptoren vorhanden oder nicht. Nun gibt es aber auch Fälle, in denen eine langsame, über Generationen erfolgende Gewöhnung an Nährstoffe bzw. Gifte erfolgen kann; in diesem Falle spricht man von „Adaptationen“ bzw. „erworbener Resistenz“.

Unter der Prämisse ihrer Gen-bedingten hohen Stabilität werden zur Differenzierung von Mikroorganismen auch ihre Stoffwechselleistungen herangezogen. Es ist daher nicht nur von theoretischem Interesse, wenn man bei einer Reihe von Bakterien „Adaptationen“ an Substrate feststellen konnte, die zur Differenzierung derselben benutzt werden. Bekannt ist die Adaptation von *Salmonella typhi* und verschiedenen Typen von *Shigella paradyserteriae* an Rhamnose und die von *Shigella sonnei* und *Escherichia paracoli* an Lactose. Hierbei sind die beobachtbaren Vorgänge folgende: frisch isolierte Stämme z. B. von *Escherichia paracoli* (syn. *Bacterium coli mutabile*) auf Lactose-Nähragar ausgesät, zeigen erst nach einigen Tagen einen merklichen Angriff des ungewohnten Kohlenhydrates. Überträgt man alsdann Keime solcher Kolonien, die die Lactose-Spaltung mittlerweile „erlernt“ haben, auf frisches Lactose-Substrat, so vermag die sich entwickelnde neue Generationsfolge die Lactose schneller anzugreifen. Durch laufende Passagen gelingt es, die Zeit bis zum sofortigen Lactose-Abbau zu kürzen. Die Folge-Generationen brauchen also im Gegensatz zu ihren Vorfahren die Lactose-Spaltung nicht mehr lange zu „erlernen“. Es scheint, als hätte sich im Verlaufe der Generationen eine Tradition entwickelt. *Müller* (1911) hat Vorgänge dieser Art durch eine anfängliche Verstopfung der *Ehrlichschen* Rezeptoren zu erklären versucht. *Braun* und *Weil* (1928) hingegen nahmen Selektion unter differenzierten Formen an, unter der Voraussetzung, daß von vorneherein in einer Population z. B. von *Shigella sonnei* neben einer Vielzahl von lac⁻-Typen stets einige lac⁺-Formen vorkämen. Eigene Untersuchungen an *Shigella sonnei* (*Krieg* 1951) und auch an lactoseschwachen Stämmen von *Escherichia (para)coli* führten dagegen zu folgender Auffassung über den Adaptationsmechanismus: Es sind bei dem Vorgang zwei zeitlich aufeinanderfolgende Prozesse deutlich unterscheidbar: 1. die Genese von lac⁺-Varianten aus lac⁻-Zellen. Dieser Prozeß erfordert eine Latenzzeit von etlichen Tagen; 2. die selektive Vermehrung der adaptierten lac⁺-Varianten auf Kosten der lac⁻-Zellen. Aus diesen Untersuchungen ergab sich mithin, daß der enzymatische Phänotyp auch mit vom Zustand des Cytoplasmas und der Umwelt abhängig sein kann. Dies geht daraus hervor, daß die Anwesenheit von homologen Substraten die Fähigkeit, das korrespondierende Enzym zu bilden, stärkt. Es ließ sich ferner zeigen, daß das Adaptationsgeschehen nur auf die Bildung des Apoenzym-Anteils des lactosespaltenden Ferments Einfluß hat, und gleichfalls, daß die Adaptation an Wachstum bzw. Vermehrung gebunden ist. Zu entsprechenden

Ergebnissen kam *Spiegelmann* (1947) auf Grund von Beobachtungen zur Galactozymase-Adaptation von *Saccharomyces cerevisiae*. Gifte, die die Protein-Synthese verhindern wie Azide, Arsenate, 2,4-Dinitrophenol, verhindern auch eine Adaptation.

Fälle von „erworbener Resistenz“ sind uns — neben den häufigeren gen-mutativ bedingten Resistenzänderungen — insbesondere seit Einführung der Chemotherapie zur Bekämpfung pathogener Mikroorganismen bei Infektionskrankheiten bekannt geworden. Unter Umständen gehen diese Adaptationen an schädigende Einflüsse (z. B. Penicillin-Applikation) mit einer morphologischen Phasenänderung konform, wie sie im Auftreten sog. Involutionsformen (wie z. B. Large-bodies, L-Formen, Klein-Formen) zum Ausdruck kommt. Die „erworbene Resistenz“ läßt sich nach der *Ehrlichschen* Theorie als Überproduktion von Rezeptoren und damit als Abschirmwirkung erklären. Oft scheint es dabei so zu sein, daß die Zellen nicht homologe Rezeptoren (Enzyme), sondern teilhomologe Rezeptoren (Akzeptoren) überproduzieren, denen lediglich eine Substrat-Spezifität zukommt, jedoch eine Wirksamkeit fehlt.

Alle diese Adaptationen und „erworbenen Resistenzen“ sind reversibel, d. h. sie bestehen nur solange der Reiz wirkt: Bringt man adaptierte Stämme in eine normale Umwelt zurück, so verlieren sie die Anpassung wieder: Lactose-spaltende Stämme von *Shigella sonnei* werden wieder zu lac⁻-Varianten und aus Involutionsformen von *Proteus vulgaris* werden wieder normale Stäbchen. Hierin liegt das Kriterium dafür, daß wir es mit Modifikationen und nicht mit Mutationen zu tun haben. (Die Reversibilität dieses Geschehens wird oft auch als Rückmutation erklärt.) Bei Mutationen hingegen ist das Geschehen irreversibel und absolut: durch eine Minus-Mutante fällt der empfindliche Rezeptor aus. Resistenzen solcher Art sind bei Mikroben und anderen Lebewesen jedoch nicht erworben, sie sind konstitutiv und irreversibel.

Eine Voraussetzung aller in dieser Arbeit diskutierten Fälle ist die Homokaryotie (Homozygotie) der Mikroben-Populationen. Sie ist durch die äußerst kurze Generationsdauer bei durchweg asexueller Vermehrung durch Teilung gewährleistet. Diese Verhältnisse treffen in gleicher Weise für die Gesamtheit aller Gewebszellen eines höheren Organismus zu, die sich von der befruchteten Eizelle (Zygote) ableiten. Für eine Population von sexuell sich fortpflanzenden diploiden Organismen, insbesondere bei gleichzeitig längerer Generationsdauer sind diese Voraussetzungen nicht ohne weiteres erfüllt. Ob daher die sog. Dauermodifikation höherer Pflanzen und Tiere — als Reaktion auf ökologische Bedingtheiten resp. Giftwirkungen — die z. T. in Zusammenhang mit den *Mitschurinschen* Beobachtungen diskutiert werden auch auf reversiblen, adaptiven Variationen beruhen, ist sehr fraglich. Viele dieser Vorgänge jedenfalls lassen sich allein durch die Heterozygotie (Heterokaryotie) der Population völlig erklären.

Bei Bakterien wird ihre spezifische Antigenität gegenüber dem Wirbeltierorganismus als streng gen-bedingt und verhältnismäßig stabil angesehen. Daher wird sie zu einer serologischen Typendiagnose verwertet. Bei

Spirochaeten (z. B. *Borrelia recurrentis*) und Protozoen (z. B. *Trypanosoma gambiense*) ist dies nicht der Fall. Hier wird die Bildung sog. Rezidiv-Stämme mit verändertem Antigen beobachtet und zwar als Reaktion auf die Antikörperbildung des Wirtes (beim Rückfallfieber oder der Schlafkrankheit). Ergänzt werden diese vergleichenden Betrachtungen durch Beobachtungen an *Paramecium aurelia*. Sonneborn (1948/50) konnte hier zeigen, daß die Bildung von Antigenen nicht nur durch den Kern, sondern auch durch das Zytoplasma beeinflußt wird. Es ließ sich nachweisen, daß stets nur ein Antigen im Phänotyp erschien, obgleich eine ganze Reihe von Antigenen potentiell gebildet werden können. Welches Antigen in Erscheinung trat, war direkt abhängig vom Zustand des Zytoplasmas und mittelbar von der Umwelt.

Adaptation und „erworbene Resistenz“ spielen auch eine allgemeine Rolle für die Virulenzschwankungen pathogener Mikroorganismen. Bei Ersatz der Tierpassage durch Nährbodenpassage erfolgt oft eine beträchtliche Abnahme der Virulenz, die sich bis zur völligen Avirulenz steigern läßt. Andererseits gelingt es, die Virulenz pathogener Mikroorganismen dadurch zu steigern, daß man im Anschluß an eine Passage durch empfindlichere Wirtstiere die Krankheitserreger auf unempfindlichere Wirtsrassen oder Wirtsarten überträgt. Die Ausbildung der Virulenz läßt sich als Adaptation oder erworbene Resistenz gegen die (Immun-)Abwehrreaktion des Wirtes interpretieren. Fehlt diese, so geht die Eigenschaft dem Phänotyp ebenso verloren, wie das Merkmal lac^+ der *Shigella sonnei* auf lactosefreien Nährböden. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht die Beobachtung, daß es gelingt, z. B. bei *Streptococcus pyogenes* durch Zusatz von Ascitesflüssigkeit und bei *Corynebacterium diphtheriae* sowie *Vibrio cholerae* durch Zusatz von Immunsera zum Nährsubstrat die Virulenz dieser Mikroorganismen in vitro zu steigern. In diesem Zusammenhang möchte ich auch darauf hinweisen, wie wichtig es ist, streng zwischen der konstitutiven Pathogenität und der adaptiven Virulenz zu unterscheiden.

Alle diese Ergebnisse führen zwangsläufig zu der Auffassung, daß von allen potentiellen Eigenschaften nur ein Teil zur Wirkung kommt. Die Auswahl oder Selektion dieser wird durch den variablen Zustand des Zytoplasmas der Zelle bestimmt.

Solche Überlegungen lassen einen Anschluß an die Terminologie der Entwicklungs-Physiologen finden: Adaptation und erworbene Resistenz sind ein Ausdruck dafür, daß die prospektive Bedeutung einer Zelle geringer ist als ihre prospektive Potenz. Die Wirkung eines ungewohnten Substrats im Falle einer Adaptation als auch die Wirkung eines Giftes im Falle der erworbenen Resistenz entsprechen dann der von „Induktor-Stoffen“ in der Entwicklungsmechanik. Die Determination der Zellen endlich ist dann durch nichts anderes als eine ungleiche Verteilung der Plasmagene bedingt: Äquale Verteilung derselben bedeutet demnach Indifferenz, inäquale Verteilung dagegen Differenzierung (vgl. auch Strugger *).

* Die von Strugger vertretene pangenetische Zellulärtheorie soll hier nicht diskutiert werden.

Trotz aller Analogien scheint jedoch bezüglich des Differenzierungsvorganges zwischen Einzellern (Bakterien, Protozoen) einerseits und den Zellen des höheren Organismus andererseits z. T. ein prinzipieller Unterschied zu bestehen: Bei den Mikroorganismen erfaßt der Differenzierungsvorgang im allgemeinen nur die Plasmagene während er den Genotyp unbeeinflußt läßt. So bleibt auch deren Totipotenz und „virtuelle Unsterblichkeit“ unangetastet.

Nur solche Zellen, deren genetischer Apparat trotz Differenzierung völlig intakt geblieben ist, vermögen durch Plasmagen-Verdünnung im Verlauf von Wachstum und Teilung in einer relativ indifferenten Umgebung alle Differenzierungen oder Adaptationen über Generationen hin wieder rückgängig zu machen. So läßt sich ihre Zellteilung ganz im Sinne von *Weißmann* u. a. als eine „Verjüngung“ interpretieren.

Abschließend möchte ich feststellen, daß die Betrachtungen über Adaptationen nicht geeignet sind, unsere prinzipiellen Vorstellungen von Mendelismus und Darwinismus umzustoßen.

Es sollte in diesem Zusammenhang nur das Grenzgebiet zwischen Zyto-genetik und Zytoplasmatik gestreift werden. Es wurde daher nicht auf die „konstitutiven Enzyme“ und „konstitutiven Resistenzen“, d. h. die übersichtlich „mendelnde“ konstitutive Disposition von Mikroorganismen eingegangen.

Zusammenfassung

Adaptationen (Modifikationen), die sich auf erworbene Stoffwechselleistungen, erworbene Anpassung an Gifte, erworbene Antigenänderung und erworbene Virulenzsteigerung bei Mikroorganismen beziehen, werden als solche und im Hinblick auf das Differenzierungsproblem diskutiert. Ihr Auftreten im Phänotyp wird als Ausdruck dafür gewertet, daß die prospektive Potenz der Mikrobenezelle größer ist als ihre prospektive Bedeutung. Änderungen im Genotyp (Mutationen) die für die Lieferung des konstitutiven Evolutionsmaterials verantwortlich gemacht werden, blieben außerhalb der Betrachtung.

Summary

From the discussion on the adaptation of microorganism it is concluded that the prospective capacity of the microbial cell is greater than the prospective significance. Mutation is not discussed.

Résumé

De la discussion concernant les adaptations de micro-organismes il conclut que la capacité future de la cellule microbienne est plus grande que sa signification future. Les mutations restent en dehors de la question.

Schrifttum

Braun, H. u. *A. J. Weil*, Zbl. Bakt. I. O. **109** (1928): 16 — *Krieg, A.*, Zbl. Bakt. I. O. **157** (1951): 369 — *Kaplan, R.*, Zschr. Naturforsch. **2b** (1947): 308 — *Müller, R.*, Zbl. Bakt. I. O. **58** (1911): 97 — *Sonneborn, T. M.* u. *A. Le Suer*, Amer. Nat. **82** (1948): 69 — *Spiegelmann* u. Mitarb., J. Gen. Physiol. **31** (1947): 175 — *Strugger, S.*, Die historische Entwicklung und der gegenwärtige Stand der Zellentheorie des Lebens, Rektoratsrede Münster 1951.

Anschrift des Verf.: Darmstadt, Kranichsteinerstr. 61.

Aus dem Physiologischen Institut der Martin Luther-Universität Halle/S.
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Lueken)

Über Veränderungen der Prothrombinzeit bei Reizung vegetativer Nervenstämmе

Von P.-G. Linke und R. Polak

Mit 6 Abbildungen

Eingegangen am 9. Januar 1956

Einige Befunde aus dem Schrifttum der letzten Jahrzehnte weisen darauf hin, daß die Gerinnbarkeit des Blutes durch das vegetative Nervensystem beeinflußt werden kann. Dafür spricht die Verkürzung der Gerinnungszeit oder der Prothrombinzeit unter der Einwirkung von Adrenalininjektion oder -Ausschüttung aus den NN nach Gaben von Acetylcholin, sowie die Beschleunigung unter dem Einfluß von anderen sympathicomimetischen Mitteln und Atropin (*Vosburgh und Richards* 1903; *von den Velden* 1911; *Cannon und Gray* 1914; *Tanake* 1928; *Uvnäs und Nielsen* 1941; *Halse* 1946; *Neumayr und Schmidt* 1947) und die Verlängerung dieser beiden Zeiten unter Pilocarpin oder Acetylcholin und anderen Cholin-derivaten (*Zunz und Vesselowsky* 1938; *Weinland und Weinland* 1949).

Reizungen des Nervus splanchnicus führen in Analogie zur Wirkung der Sympathicomimetica zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit (*Cannon und Mendenhall* 1914; *Uvnäs* 1941), die auch ganz allgemein bei Zuständen starker Gesamterregung des Sympathicus durch Furcht, Kampf und Wut (*Cannon und Mendenhall* 1914; *Raths und Perlik* 1953), Labyrinthreizung (*Pelzer* 1941; *Mies* 1947; *Arslan* 1937) oder Schmerzreizen bei Operationen in flacher Narkose (s. z. B. *Geissendörfer* 1937) beobachtet wird. In die gleiche Richtung weist die Verlängerung der Prothrombinzeit, die *Battezzatti* (1951) und *Leriche* (1952) nach Exstirpation bzw. Blockierung im Bereich des Lumbalgrenzstranges gefunden haben. Andererseits zeigten *Plattner und Kodera* (1928), daß bei Kaninchen, Katze und Hund unmittelbar nach einer Reizung des peripheren Halsvagusstumpfes eine Verlängerung der Gerinnungszeit im Carotisblut hervorgerufen wird.

Diese Beobachtungen einer Beschleunigung der Gerinnung bei Sympathicuserregung und einer Verlangsamung bei Parasympathicusreizung werden noch durch die Befunde über das Verhalten der Blutgerinnung beim Winterschlaf einiger Tierarten und beim Erwachen aus dem Winter-

schlaf bzw. dem Tagesschlaf gestützt. Im Winterschlaf besteht eine parasympathisch verschobene Tonuslage des vegetativen NS und eine Gerinnungsverlangsamung (Sulzer 1774; Saissy 1815; Valentin 1887/88; Barkow 1846; Suomalainen und Mitarb. 1951/52; Raths und Perlick 1953), die im Fall des Hamsters auf einer Senkung des Gehalts an Prothrombin, Faktor V und eventuell des Faktors VII im Blut, sowie einer Steigerung der Heparinantithrombinaktivität beruht. Beim Erwachen aus Winterschlaf bzw. Tagesschlaf entsteht dagegen bei einem Ausschlag der vegetativen Tonuslage nach der sympathicotonen Seite eine Gerinnungsverkürzung mit einem Anstieg von Prothrombin, Faktor V und Faktor VII und einer Verminderung des Heparins (Raths und Perlick 1953).

Auswirkungen experimenteller Verschiebungen der Tonuslage nach der parasympathischen Richtung durch langdauernde, pulsatile Druckreizung des Carotissinus und nach der sympathicotonen Seite durch Ausschaltung aller Pressorezeptoren der Aorta und des Carotissinus auf die Blutgerinnung bei Hunden wurden von Perlick und Kalkhoff (1955) untersucht. Sie fanden bei der Druckreizung des Carotissinus anfangs einen Anstieg der Heparinantithrombinaktivität und einen geringen Abfall der Faktoren V und VII und Prothrombin und als Spätreaktion einen Anstieg dieser 3 Faktoren, während bei Ausschaltung der Pressorezeptoren als Zeichen der Enthemmung des Sympathicus vorübergehende Steigerungen der Konzentration an Prothrombin, Faktor V und VII im Blut, verknüpft mit einer verminderten Heparinantithrombinaktivität, auftreten.

Schließlich seien die spärlichen Befunde über Zentralapparate, die eine Wirkung auf das Gerinnungssystem haben und an den Umstellungen bei Winterschlaf, Erwachen aus dem Winterschlaf oder bei Emotionen und Allgemeinerregung beteiligt sein könnten, erwähnt. So glaubt Aoyama (1937, 1939) durch Anwendung von Krampfgiften bzw. Stammhirn- und Rindennarcoticis an normalen, decorticierten oder splanchektomierten Kaninchen derartige Zentren im Zwischenhirn gefunden zu haben. Achenbach und Brobeil (1952) stellten bei Luftfüllung der Ventrikel zum Zweck der Encephalographie kurzfristige Veränderungen der Prothrombinzeit fest, die ebenfalls auf einer Reizung von Zentralapparaten in diesem Gebiet beruhen könnten.

Bei dieser Sachlage schien uns zunächst eine genügend vollständige Untersuchung der Beeinflussung der Blutgerinnung durch elektrische Reizung der wichtigsten vegetativen Nervenstämmе wünschenswert, um die afferenten und efferenten Bahnen und die Erfolgsorgane genau festlegen zu können und die typischen Verlaufsformen der Effekte zum Vergleich mit zentralen Reaktionen und zur Gewinnung geeigneter Zeitpunkte für stichprobenartige Messungen der einzelnen Gerinnungsfaktoren kennen zu lernen. Darüber hinaus sollte durch Entfernung der Milz oder Ausschaltung der Nebennieren die Bedeutung dieser Organe für die Reizeffekte ermittelt werden. Schließlich sollte durch Injektion eines Dicumarolpräparates ein abgeänderter Ausgangszustand des Gerinnungssystems hergestellt werden und der Einfluß der Nervenreizungen unter diesen Umständen erneut geprüft werden.

Methodik

Unsere Beobachtungen wurden an 53 Hunden (Alter 6—14 Monate, Gewicht 8—14 kg) angestellt. In der Mehrzahl der Versuche wurden die Tiere mit Morphin (1 mg/kg) und Urethan (1,2 g/kg) narkotisiert. Bei einigen Versuchen wurde jedoch eine reine Urethannarkose (1,5 g/kg) angesetzt, um die parasymphatische Reizwirkung des Morphins zu umgehen. Alle Operationen zur Freilegung der Nervenstämme oder Exstirpation der Milz usf. wurden unter sterilen Bedingungen und sorgfältiger Vermeidung größerer Blutverluste ausgeführt. Infolgedessen waren die durch die Eingriffe verursachten Änderungen der Blutzusammensetzung und der Gerinnbarkeit nur geringfügig. Sie wurden überdies in einigen Kontrollversuchen mit gleicher Narkose und Operation, aber ohne Nervenreizungen überprüft. Die Versuche dauerten 8—12 Std. Während der ganzen Versuchsdauer lagen die Tiere auf einem geheizten Operationstisch, die Rektaltemperatur wurde laufend kontrolliert und bei 37° C gehalten.

Zur Messung der Gerinnbarkeit wählten wir eine Prothrombinzeitbestimmung nach der Einstufenmethode, da es uns in dieser Arbeit nur darauf ankam, Veränderungen der Gerinnbarkeit als solche mit ausreichender Genauigkeit zu erfassen und in ihrem zeitlichen Ablauf während und nach einer Reizperiode mit möglichst vielen Einzelbestimmungen an kleinen Blutmengen zu verfolgen, ohne eine Plasmaverdünnung als Folge der wiederholten Blutentnahmen befürchten zu müssen. Eine Ausdehnung der Versuche auf die einzelnen Gerinnungsfaktoren hätte zu große Blutentnahmen und ein zu umfangreiches Meßprogramm erfordert; ihre Ausführung ist nach der Ermittlung der Richtung und des Zeitverlaufs der Reizeffekte leichter möglich und geplant.

Die Blutproben wurden durch Punktion aus der freigelegten Vena femoralis mit einer 1 ccm Spritze entnommen. Die Spritze war vorher gründlich gereinigt und mit Na-Oxalatlösung (3,8 %) durchspült, sowie mit 0,1 ccm dieser Lösung gefüllt. Bei vorsichtigem Ansaugen kommt es sofort zu einer Vermischung von Blut und Oxalatlösung. Damit Kalibrierungsfehler der Spritze keinen Einfluß auf das Mischungsverhältnis haben konnten, wurden alle Blutproben des gleichen Versuchs mit derselben Spritze entnommen. Die Spritze wurde zwischen den einzelnen Entnahmen mehrmals mit Aqu. dest. und Oxalatlösung gereinigt. Nach der Entnahme wurde die Probe sofort in ein Zentrifugenglas entleert. Durch Zentrifugieren (2000 U/min während 2 min) wurde haemolysefreies Oxalatplasma gewonnen. Je 0,1 ccm des Plasmas wurde mit einer geeichten Pipette in ein Mikroreagenzglas überführt. Das Glas wurde nach Zusatz von 0,1 ccm Thrombokinaselösung (unstandardisiertes Präparat der Firma VEB Schering, Berlin-Adlershof) und 0,1 ccm einer 0,275 %igen CaCl_2 -Lösung auf eine schräge Achse aufgesteckt, die durch einen Synchronmotor in einem Wasserbad von 37° C mit einer Geschwindigkeit von 40 Umdrehungen/min gedreht wurde. Die Zeit von der Recalcifizierung bis zu dem Augenblick, in dem eine in dem Reagenzglas liegende Glasperle durch die beginnende Erstarrung des Gemisches von der Rotationsbewegung mitgenommen wird, wurde mit der Stoppuhr gemessen (Ablesefehler $\pm 0,1$ sek) und als Prothrombinzeit (PZ) gewertet. Die Bestimmungsröhrchen, die Pipetten, die Thrombokinaselösung und die CaCl_2 -Lösung wurden im gleichen Wasserbad vorrätig gehalten.

Durch die Grenze der Genauigkeit der Zeitbestimmung mit der Stoppuhr und durch die Möglichkeit, daß die Kugel bei verschiedenem Bau des Gerinnsels mal etwas früher, mal etwas später von der Rotationsbewegung erfaßt wird, entsteht ein methodischer Fehler. Bei Doppelbestimmungen an jeder Probe fanden wir eine maximale Streuung der einzelnen Werte von 0,3 sek um den Mittelwert. Die Prothrombinzeiten außerhalb der Reizperioden lagen bei unseren Hunden zwischen 8 und 12 sek. Die Unterschiede sind wohl auf die Verwendung unstandardisierter Thrombokinas-Präparate zurückzuführen, die je nach Lagerzeit verschiedene Aktivität aufwiesen. Während der einzelnen Versuche fand daher jeweils immer dieselbe Thrombokinas-Charge Verwendung.

Um PZ-Veränderungen eindeutig als Folgen der Nervenreizungen verwerten zu können, war es nötig, die Konstanz der PZ unter unseren Versuchsbedingungen nachzuweisen. Zu diesem Zweck wurden mehrere Kontrollversuche ohne Reizung durchgeführt, bei denen unter Anwendung der gleichen Narkose und derselben Operationen wie bei den Reizversuchen die PZ in Abständen von 10 min während mehrerer Stunden bestimmt wurde. Die PZ-Werte zeigten während des ganzen Zeitraums nur unwesentliche Schwankungen um den Mittelwert, es war lediglich eine geringe Verkürzung der PZ als Folge der Laparatomie eingetreten.

Der jeweils gewählte Nerv wurde mit rhythmischen Kondensatorentladungen aus einer von Linke (1952) beschriebenen Schaltung gereizt. Die Dauer der elektrischen Reizimpulse betrug 20 msec, die Frequenz 15/sec, die Spannung 1–4 Volt an den Elektroden. Als Elektroden dienten chlorierte Silberelektroden im gegenseitigen Abstand von 8 mm, sie wurden durch Paraffinöl gegen Kurzschluß durch eindringende Gewebsflüssigkeit geschützt. In einem Teil der Versuche wurden 15 Reizserien von je 1' Dauer mit 30% Pause zwischen 2 Reizserien zu einer Reizperiode zusammengefaßt. Bei späteren Versuchen teilte ein automatisch arbeitendes Gerät die Reizperiode in Abschnitte von 40% Reizung und 20% Pause und, in diesem Fall bildeten 20 solcher Abschnitte eine Reizperiode. Während eines Versuches konnte die Reizung desselben Nerven mehrmals wiederholt werden, oder es konnten verschiedene Stämme des vegetativen Nervensystems nacheinander geprüft werden, da die durch die Reizung ausgelösten Veränderungen der PZ in den meisten Fällen nach kurzer Zeit wieder zurückgingen. Die Lage der Elektroden und die Intaktheit der Reizstelle am Nerven wurde nach Abschluß des Reizversuchs sorgfältig kontrolliert.

Die Blutproben für die PZ-Bestimmungen wurden nach einem bestimmten Zeitschema entnommen, während der Reizperiode in Abständen von zuerst 3', dann 5' bis 8' und vom Ende der Reizperiode ab zunächst in Abständen von 10' und später von 20', mindestens bis zu 60' nach Ende der Reizperiode.

Die Freilegung und Vorbereitung der Nerven für die Reizung geschah auf folgende Weise: Die lumbalen Grenzstränge wurden von vorn her nach einem Medianschnitt durch die Bauchdecke und Eröffnung des Peritoneums im Gebiet von L₂ bis L₅ zugänglich gemacht. Für die Reizung des intakten Grenzstranges wurde die Zwischenstrecke zwischen 2 Ganglien im Gebiet der gewünschten Segmente auf die Elektrode gebracht. Für den Zweck der Reizung des peripheren Stumpfs wurde im Bereich des oberhalb der Elektrode gelegenen, nächsthöheren Segments eine Strecke von 1 cm aus dem Grenzstrang herausgeschnitten und durch Durchtrennung der Rami comm. alb. von der Schnittstelle bis zur Ausdehnung von 2 Segmenten weiter abwärts die Möglichkeit einer afferenten Verbindung zum Rückenmark ausgeschaltet. Im Fall der afferenten Reizung des Grenzstrangs lag die Durchschneidung 1 Segment caudalwärts von der Elektrodenanlegungsstelle.

Die Vorbereitung der Milznerven für die Anbringung der Elektrode bestand in einer Isolation der Milzgefäße aus ihrer Fett- und Bindegewebshülle nach vorheriger medianer Eröffnung des Oberbauchs. Die Adventitia und das Milznervengeflecht wurden dabei möglichst geschont. Zur Vermeidung einer mechanischen Drosselung der Gefäße (vgl. Kaula) durch die Elektroden wurden die Gefäße mitsamt dem Nervengeflecht auf eine besonders geräumige Ludwig-Elektrode gelegt. Auf den Versuch einer Durchschneidung oder Blockierung des Geflechts zur Ausschaltung afferenter Reizungen wurde in diesem Fall verzichtet.

Der N. splanchnicus major wurde nach Medianschnitt durch die Bauchwand, Eröffnung des Peritoneums und Verlagerung der Eingeweide nach rechts an der l. Seite oberhalb der Nebenniere in etwa 3 cm Länge dargestellt. Es wurde entweder das periphere Ende nach Durchschneidung am Austritt des Nerven unterhalb des Zwerchfells gereizt oder der zentrale Stumpf mit möglichst weit nebennierenwärts angesetzter Schnittebene.

Zur Reizung der Lebernerven wurde nach einem Oberbauchschnitt die Leberarterie ohne nähere Präparation mit ihren Hüllen und ihrem Nerven-geflecht als Ganzes auf eine Ludwig-Elektrode passender Weite gebracht. Wie bei dem Milzgeflecht mußte auch in diesem Fall auf eine Durchschneidung oder Blockierung und damit auf eine Trennung afferenter und efferenter Reizungen verzichtet werden.

Zur Reizung des intakten Geflechtes der A. iliaca wurde wiederum das ganze Gefäß mit seinen Bindegewebshüllen nach seiner Freilegung im Becken durch einen Unterbauchschnitt und Eröffnung des Peritoneums auf eine passende Ludwig-Elektrode gelegt. Zum Zweck einer ausschließlich efferenten oder afferenten Reizung wurde das Gefäß in einem Abschnitt von etwa 2,5 cm Länge aus seinen Hüllen herausgeschält und in diesem Bereich nach Durchschneidung der sichtbaren Nervengeflechte einige Minuten lang mit einem, mit 2%iger Novocainlösung getränkten Tupfer allseitig bedeckt. Die Reizelektrode wurde dann an den unberührten Gefäßteil angelegt, bei peripherer Reizung unterhalb, bei afferenter Reizung oberhalb der blockierten Stelle. Der Reizort wurde durch einen Paraffintupfer vor dem Übertritt des Novocains geschützt. Bei Reizung des intakten Geflechtes oder des peripheren Stumpfes wurden die Blutproben aus der V. femoralis der gleichen Seite entnommen, an deren A. iliaca die Elektrode angebracht war.

Die Vagusäste am unteren Oesophagus oberhalb der Cardia wurden nach einem Medianschnitt durch die Oberbauchdecke, Verlagerung des Magens und Eröffnung der Bursa omentalis für eine kurze Strecke freipräpariert und auf die Elektrode geschoben. Für eine rein efferente Reizung mußte ein größeres Stück eines Vagusastes vom Oesophagus abgetrennt und von Anastomosen mit dem übrigen Oesophagusgeflecht befreit werden, damit sein peripherer Stumpf nach Durchschneidung kurz unterhalb des Zwerchfells auf die Elektrode gebracht werden konnte.

Nach der Anlegung von Reizelektroden im Bauchraum wurde in allen Fällen die Bauchhöhle durch Klemmen provisorisch verschlossen.

Die Präparation des Halsvagus für die efferente oder afferente Reizung, die des Plexus brachialis für die afferente Reizung und des N. laryngeus für die Reizung des zentralen Stumpfes nach Durchschneidung an seinem Kehlkopfende wurde in üblicher Weise ausgeführt.

Bei allen Versuchen lag zwischen dem Ende der Operation zur Anlegung der Reizelektrode und dem Beginn der Reizversuche eine Wartezeit von mindestens 40'.

In einem Teil der Versuche wurden die Reizungen an verschiedenen Nervenstämmen wiederholt, nachdem die Milz exstirpiert oder die linke Nebenniere entfernt und die rechte NN durch Unterbindung ausgeschaltet war. Eine weitere Versuchsgruppe mit Reizung der genannten Nerven wurde an Tieren durchgeführt, die 48—24 Std. vorher ein Dicumarolpräparat* erhalten hatten. Die Pelentantabletten wurden im Mörser zerkleinert und mit Fleischstückchen vermischt verabfolgt. Die Dosierung wurde so gewählt, daß die PZ auf das 2—3fache des Normalwertes der einzelnen Tiere anstieg (meist 0,2—0,3 g/kg). In einigen Versuchen sollte bei einem ansteigenden Dicumarolspiegel des Blutes gearbeitet werden. Zu diesem Zweck wurde das Pelentan in Dosen von 0,5 g/kg als Klysma rectal gegeben und während der schnellen Resorption innerhalb der nächsten 10—12 Std. die Reizversuche in Abständen von 2 Std. angesetzt.

Um Täuschungen durch zu kleine Beobachtungsreihen zu vermeiden, wurden in der Mehrzahl der Versuchsgruppen größere Reihen von Einzelversuchen und Reizperioden zusammengetragen. Im Einzelnen werden bei Besprechung der Ergebnisse Angaben über die Zahl der Versuche für jede

* Pelentan der Spofa-Werke Prag = Aethyl-di (4 oxycumarinyl) acetic.

Versuchsart gemacht werden. Insgesamt wurden 112 Reizversuche an 53 Tieren verwertet, die Versuche wurden in der Zeit von Januar 1954 bis August 1955 ausgeführt.

Ergebnisse

1. Reizversuche an efferenten Nerven

Die Befunde bei Reizung der benützten Nerven seien in großen Gruppen zusammengefaßt, um Wiederholungen bei der Beschreibung der Wirkung der Reizung der einzelnen Nerven auf die PZ zu vermeiden. Zunächst

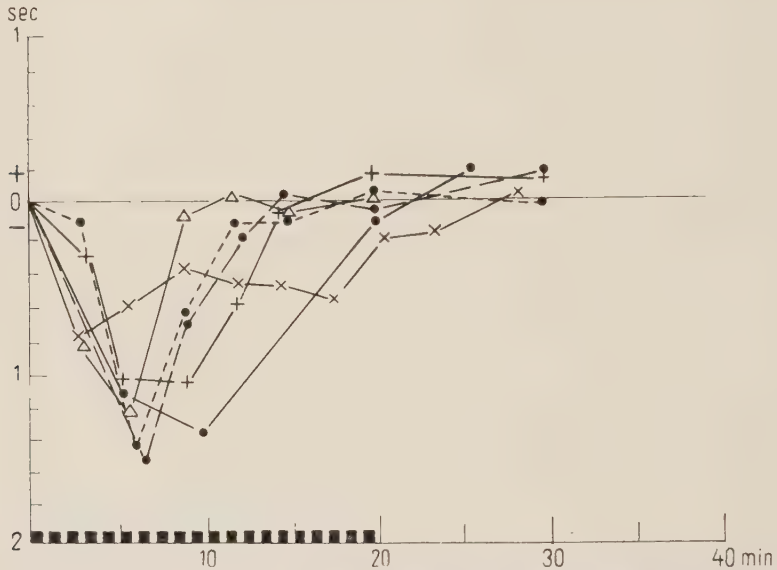


Abb. 1. Verhalten der Prothrombinzeit. Efferente Reizung verschiedener vegetativer Nervenstämmе. Ordinate: Verkürzung bzw. Verlängerung der PZ in Sek. Ausgangswert = 0. Abszisse: Zeit in Min. Reizperiode: ■■■■; Reizung des intakten Grenzstrangs: ●—●; Reizung des intakten Grenzstrangs nach NN-Ausschaltung: ●---●; Reizung des intakten Grenzstrangs nach Milzexstirpation: ●...●; Reizung des intakten Oesophagusvagus: +—+; efferente Reizung des durchschnittlichen Oesophagusvagus: x—x; Reizung des vegetativen Geflechts am Milzhilus: Δ—Δ.

sollen die Ergebnisse der Reizversuche am efferenten Nerven dargestellt werden. Als efferente Nervenreizungen werden hier sowohl diejenigen an intakten wie die an zentralwärts durchschnittenen oder blockierten vegetativen Nervenstämmе angesehen. Die Gruppe umfaßt daher die folgenden Nerven: lumbaler Grenzstrang ohne Durchschneidung (20), peripherer Stumpf des lumbalen Grenzstrangs (7), peripherer Stumpf des N. splanchn. maj. (9), peripherer Stumpf des Halsvagus (3), intakte Äste des Vagus am Oesophagus (4), Geflecht der A. iliaca ohne (8) und mit zentralwärts gelegener Durchschneidung und Blockierung (4), intaktes Geflecht des Milzhilus (7), intaktes Geflecht der Leberarterie (6). Die hinter dem Namen jedes Nerven in Klammern eingesetzte Ziffer gibt die Zahl der Reizversuche an dem betreffenden Nerven an. Bis auf wenige Ausnahmen waren alle Nervenreizungen erfolgreich, die Reizung des Milznerven war 2 mal und die des intakten Iliacageflechts und des Leberarteriengeflechts je 1 mal ohne Ergebnis.

Bei der Mehrzahl der genannten Nerven wurde als Reizerfolg signifikante Verkürzung der PZ festgestellt, die Reizung des Leberhilusgeflechts führte dagegen zu einer erheblichen PZ-Verlängerung. Hinsichtlich des Effektablaufs lassen sich trotz gewisser Schwankungen bei dem gleichen Nerven von Reizversuch zu Reizversuch doch ganz gut 2 Typen der PZ-Verkürzung unterscheiden.

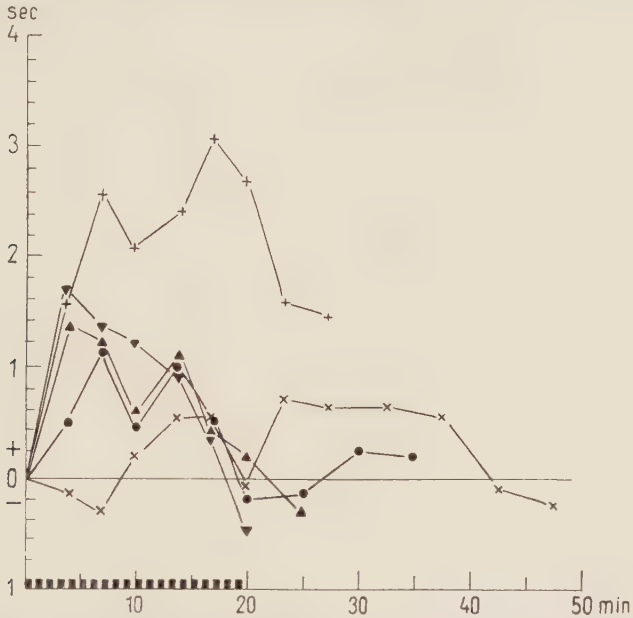


Abb. 2. Verhalten der Prothrombinzeit. Reizung der sympath. Lebernerven: Ordinate und Abszisse wie Abb. 1; Versuch 38, I. Reizung: ●; Versuch 38, II. Reizung: ×; Versuch 39, II. Reizung: ▲; Versuch 39, III. Reizung: ▼; Versuch 40: +.

In einem Teil der Versuche ist die Verringerung der PZ schon bei der ersten Bestimmung 3' nach Beginn der Reizung deutlich, durchläuft ihr Maximum zwischen der 3. und 6.' der Reizperiode und geht danach recht rasch wieder zurück, so daß die Ausgangswerte schon vor Ende der Reizung 12—15' nach Reizbeginn oder jedenfalls mit Abschluß der Reizperiode wieder erreicht wurden. Zu dieser Gruppe der kurzfristigen Verkürzungsreaktion gehören alle Reizerfolge am lumbalen Grenzstrang, die Mehrzahl der Reizungen der intakten oder zentral durchschnittenen Vagusäste am Oesophagus und die Effekte der Milznervenreizung bis auf einen. Daher war es für die Größe und Verlaufsform der Verkürzungsreaktion gleichgültig, ob der intakte oder der zentral durchschnitten Grenzstrang gereizt wurde und ob dem Reizversuch eine Ausschaltung der Nebennieren oder der Milz vorangegangen war oder nicht.

Die Abb. 1 gibt einige Beispiele für diesen Typ des Reizerfolgs. Es wurde jeweils eine charakteristische Kurve für jeden der genannten Nerven ausgewählt. Überdies wird die Gleichartigkeit der Grenzstrangwirkungen mit und ohne zentrale Durchschneidung und mit und ohne Nebennieren- (3) bzw. Milzexstirpation (4) gezeigt.

Der zweite Verlaufstyp, eine Verkürzungsreaktion etwas längerer Dauer, wird am deutlichsten bei allen Reizungen des peripheren Halsvagusstumpfes beobachtet. Er findet sich aber auch bei der Mehrzahl der Splanchnicusreizungen und der Reizungen des Geflechts der A. iliaca, besonders so lange das Geflecht nicht zentralwärts durchschnitten und blockiert war, sowie schließlich bei der Hälfte der Reizversuche an den durchschnittenen Ästen des Vagus am Oesophagus. Dieser Typ setzt auch meist sofort ein,

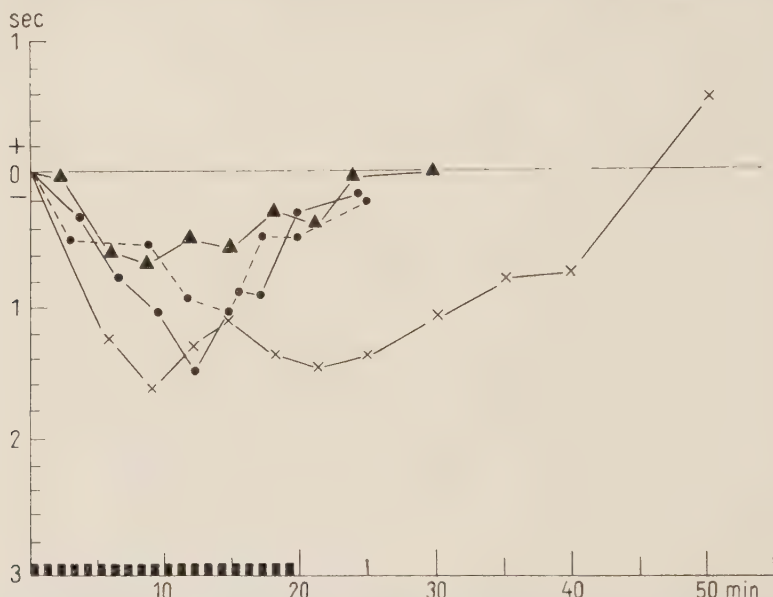


Abb. 3. Verhalten der Prothrombinzeit. Efferente Reizung vegetativer Nervenstämm. Ordinate und Abszisse wie Abb. 1; Reizung des sympath. Geflechts der A. iliaca: ▲; Reizung des peripheren Halsvagus: X; Reizung des N. splanch. maj.: ●-●; Reizung des N. splanch. maj. nach NN-Ausschaltung: ●- - ●;

kann aber gelegentlich, besonders bei Reizung des intakten Iliacageflechts, um 3—6' verspätet beginnen. Die PZ-Verkürzung wird dann durchweg allmählich größer, das Maximum liegt bei 10' nach Reizbeginn oder sogar beim Ende der Reizperiode, und der langsam abfallende Effekt überdauert die Reizperiode um 5—10', beim Halsvagus sogar um 10—20' oder mehr. Beispiele dieser Verlaufsform sind wiederum für jeden der genannten Nerven ausgewählt worden und in Abb. 2 zusammen aufgetragen. Die Reizung des N. splanch. wurde mehrfach nach Ausschaltung der Nebennieren wiederholt (3), auch unter diesen Bedingungen wurde die langsamere Verlaufsform der Verkürzungsreaktion wiedergefunden (s. Abb. 2).

Nimmt man die stärkste Verkürzung der PZ im Ablauf einer Reizperiode als das Maß für die Größe der Reaktion, so kann man eine Gruppe von Nerven größerer Wirksamkeit von einer zweiten mit kleineren Effekten unterscheiden. Zur ersten gehören der Grenzstrang mit einer Verringerung der PZ um 1—2'', der Splanchnicus mit 0,8—1,6'' und der Halsvagus mit 1,7 und 1,9'', d.h. wohl vegetative Nervenstämm mit einem breiteren Auswirkungsgebiet. Die kleineren Effekte werden bei Reizung

des Milznerven (0,6—1,2''), des Iliacageflechts (0,75'') und der Vagusäste am Oesophagus (0,8—1,0'') und damit bei Nerven mit einem geringeren Innervationsbezirk beobachtet. Man darf aber diesen quantitativen Unterschieden nicht allzuviel Bedeutung beimessen, weil wir an keinem der Nervenstämme durch systematische Variation der Reizstärken oder der Reizfrequenz usf. die gesamte Periode der möglichen Effektgrößen durchuntersucht haben.

Die Erfolge der Reizungen am Leberhilusgeflecht sind wegen ihrer abweichenden Ausschlagsrichtung in Abb. 3 gesondert aufgetragen. Die

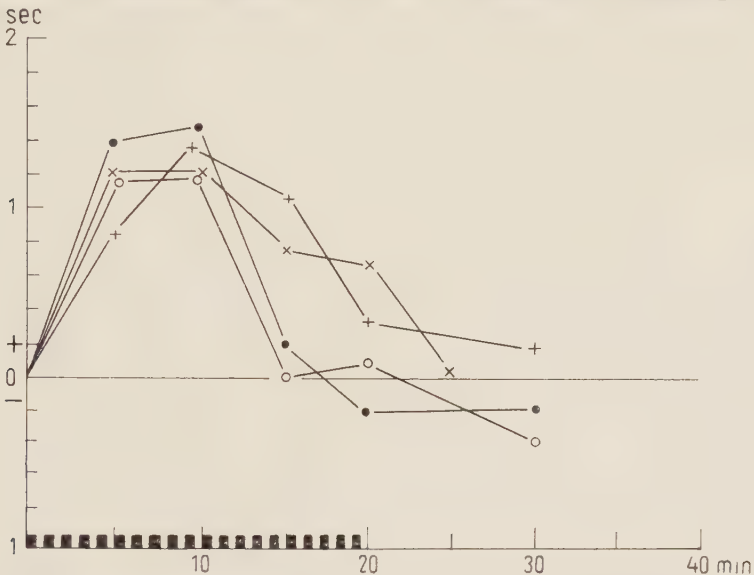


Abb. 4. Verhalten der Prothrombinzeit. Reizung vegetativer Nerven unter Dicumarol. Ordinate und Abszisse wie Abb. 1. Reizung des periph. Oesophagusvagus, Vers. 42: ● Vers. 43: ○; Reizung des lumb. Grenzstrangs, Vers. 44: X; Vers. 45: +.

größte Verlängerung der PZ beträgt meist über 1'', bei dem stärksten Effekt sogar 2''. Sie setzt — von einer Ausnahme abgesehen — durchweg schon in den ersten 3' nach Reizbeginn ein, erreicht das Maximum entweder bei 3 bis 5' oder in der Form eines zweiten Gipfels am Ende der Reizperiode und fällt bei kleineren Effekten bis zum Reizende, bei größeren Ausschlägen dagegen wesentlich später wieder bis zu den Ausgangswerten ab. In einem Fall begann die Reaktion erst nach über 10', und es bildete sich nach Reizende ein zweiter Ausschlag von über 20' Dauer aus.

Um den Effekt der Reizung vegetativer Nervenstämme bei einer veränderten Ausgangslage der PZ zu untersuchen, wurden am undurchschnittenen Grenzstrang bzw. am peripheren Stumpf der Vagusäste des Oesophagus eine Reihe von Reizversuchen angesetzt, nachdem den Tieren vorher in der geschilderten Weise das Dicumarolpräparat Pelentan verabfolgt worden war. Nach einer Pelentangabe von 0,2—0,3 g/kg innerhalb von 3 Tagen war die PZ auf das 2—3 fache des Normalwertes der betreffenden Hunde angestiegen, alle Reizungen führten nunmehr zu einer eindeutigen Verlängerung der PZ.

Die Verlaufsform war bei den 6 Reizversuchen am lumbalen Grenzstrang etwas verschieden. Die Verlängerung war durchweg nach 5' schon nachweisbar, der Maximalwert mit 1,2; 1,4 oder 2'' lag zwischen 5—10' oder 15—20'. Kurz vor oder nach Ende der Reizperiode konnte ein Abfall auf Werte, die 0,5—1'' kleiner waren als die Ausgangswerte, erfolgen, oder es kam in 3 Fällen zu einem zweiten Anstieg der PZ um etwa 1''

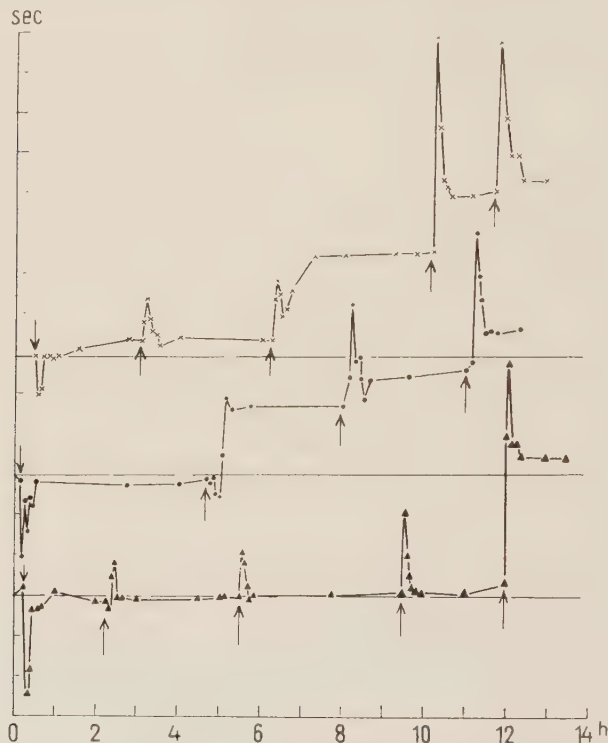


Abb. 5. Verhalten der Prothrombinzeit. Grenzstrangreizung bei ansteigendem Dicumarolspiegel. Die drei Kurven entsprechen verschiedenen Dosen des Dicumarols zur Zeit 0; durchgezogene Graden = Ausgangswerte der PZ; Reizperiode: \uparrow ; Ordinate: Verlängerung bzw. Verkürzung der PZ in Sek.; Abszisse: Zeit in Stunden; Versuch 51: \bullet ; Versuch 52: \blacktriangle ; Versuch 53: \times .

mit einem Maximum 10' nach Ende der Reizperiode und einer Rückkehr zum Ausgangswert etwa 20' nach Reizende. Die Verlaufsform der 3 Reizversuche am Oesophagusvagus war etwas einheitlicher, das Maximum der Verlängerung der PZ um 1,2; 1,4 und 1,6'' wurde zwischen der 3., 10. bzw. 12.' nach Reizbeginn gemessen, in der 15. bis 17.' der Reizperiode war schon wieder der Ausgangswert vorhanden. Er konnte in den ersten 10' nach Reizende um 0,2—0,4'' unterschritten werden, doch war diese geringe Verkürzung nicht signifikant. In Abb. 4 sind je 2 Bilder von Reizversuchen am Grenzstrang bzw. am Oesophagusvagus als Beispiele dargestellt.

Die Entwicklung der Umkehr der Reizeffekte dieser Nerven unter Dicumarol wurde in besonderen Versuchen festgestellt. In diesem Fall wurde

das Pelentan als Klysma rectal gegeben und die Reizung des lumbalen Grenzstrangs während des allmählichen Anstiegs des Dicumarolspiegels im Verlauf der Resorption in den nächsten 10—12 Std. in etwa zweistündigen Abständen wiederholt. Wie Abb. 5 zeigt, besteht der Reizeffekt zu Anfang in der beschriebenen Verkürzung der PZ, der Umschlag der Reaktion in eine Verlängerung der PZ ist je nach Dosis bereits nach $2\frac{1}{2}$ Std. bzw. etwa 4—6 Std. deutlich, obwohl zu dieser Zeit der Ausgangswert der PZ noch nicht vergrößert war. Später, nach 6—8 bzw. 10—12 Std., wird die Verlängerung des Ruhewertes der PZ sichtbar und zwar oft als ein Anhalten des Rückgangs des Reizeffektes auf einer höheren Ebene, und die Ausschlagsgröße der Verlängerung während einer Reizperiode nimmt zu. Der Zeitmaßstab der Abb. 5 mußte kleiner gewählt werden, um den ganzen Ablauf des Versuches zeigen zu können. Der Verlauf der einzelnen Reizversuche erscheint infolgedessen gegenüber den anderen Abbildungen in einer starken Verkürzung der Zeitachse.

2. Afferente Reizungen

Die Gruppe der afferenten Reizungen besteht aus den Reizversuchen am zentralen Stumpf des N. splanchn. maj. (4), des lumbalen Grenzstrangs (4), des Geflechts der A. iliaca bei mehr peripher gelegener Blockstelle (3), des Halsvagus (4), des N. depressor (3), des N. laryngeus cran. (6) und des Plexus brachialis (6). Die Ziffern hinter den Namen der Nerven geben wiederum die Zahl der zugehörigen Reizversuche an. Mit Ausnahme einer Halsvagusreizung waren die Reizungen stets erfolgreich, der Reizeffekt bestand ausnahmslos in einer signifikanten Verkürzung der PZ.

Die maximale Verringerung der PZ innerhalb eines Reizeffektablaufs war im ganzen etwas weniger ausgesprochen als bei den efferenten Reizungen. Sie betrug bei den Versuchen am Grenzstrang, N. splanchn. maj., am Geflecht der A. iliaca und am N. laryng. cran. 0,6—1,0'', bei Reizung des N. depressor 1,0—1,4''. Nur bei Verwendung des Halsvagus und des Plexus brachialis als afferente Nerven konnten in einigen Fällen Verkürzungen von 1,6; 2,0 und 2,2'' beobachtet werden, kleinere Ausschläge lagen aber auch hier bei etwa 1,0''.

Der Verlauf der Reaktion ist bei allen diesen Kurven durch eine gewisse Unruhe sowie durch eine Schwankung des Effektbildes der Reizperioden vom gleichen Nerven untereinander gekennzeichnet. Die Verkürzung kann während der Reizung durch plötzliches Zurückspringen, manchmal zum Ausgangswert, manchmal sogar darüber hinaus, unterbrochen werden und danach erneut auftreten, und nach Ende der Reizperiode kann ebenfalls eine Verlängerung der PZ um 0,6 oder 1,0'' beobachtet werden.

Der Effekt kann sofort beginnen und schon nach 3' nachweisbar werden, Verzögerungen von 3—9' sind aber viel häufiger als bei den efferenten Reizungen. Sie begegneten uns bei Reizung des Grenzstrangs 1 mal, beim N. splanchn. 2 mal, beim Iliacageflecht 2 mal, beim Halsvagus 2 mal, beim N. laryng. cran. 3 mal, beim N. depressor 3 mal und beim Plexus brachialis ebenfalls 3 mal und waren demnach in einem Material von insgesamt 29 Reizversuchen in 16 Fällen anzutreffen.

Hinsichtlich des weiteren Verlaufs könnte man wiederum, abgesehen von den plötzlichen Rückschlägen, von mehr kurzfristigen Reaktionen mit frühem Gipfel und schrägem Abfall und von etwas längeren mit mehr allmählichem Anstieg oder einer Art von Plateau sprechen. Bei Reizung des N. splanchn. ist der Gipfel meist nach 3—10' erreicht, die Kurve fällt dann bis gegen Ende der Reizperiode wieder ab. In einem anderen Versuch kommt es dagegen nach einer ersten Verkürzung bei 3', einer Rückkehr zur Ausgangslage bei 7—12' und einer erheblichen Verlängerung bei 17' nach Reizende nochmals zu einer Verkürzung, die im Laufe der näch-

sten 10' zurückgeht. In einem 3. Fall nimmt die Verkürzung bis zur 13.' der Reizung allmählich zu, bleibt dann bis Reizende fast konstant, und die Rückkehr zur Norm folgt in den ersten 10' nach Reizende. Bei

Grenzstrang-reizung liegen die ersten Gipfel der Verkürzung bei 5—10', alle Kurven zeigen Rückschläge zur Norm, und bei Reizende und hinterher wird in der Mehrzahl eine etwas verlängerte PZ gefunden. Zentrale Reizung des Iliacageflechts ruft eine Verkürzungsreaktion mit dem Maximum bei 7, 10 oder 14' und einer Rückkehr zu Normwerten bei Reizende hervor, während die Kurven bei Laryngeusreizung ein etwas unruhiges Plateau von der

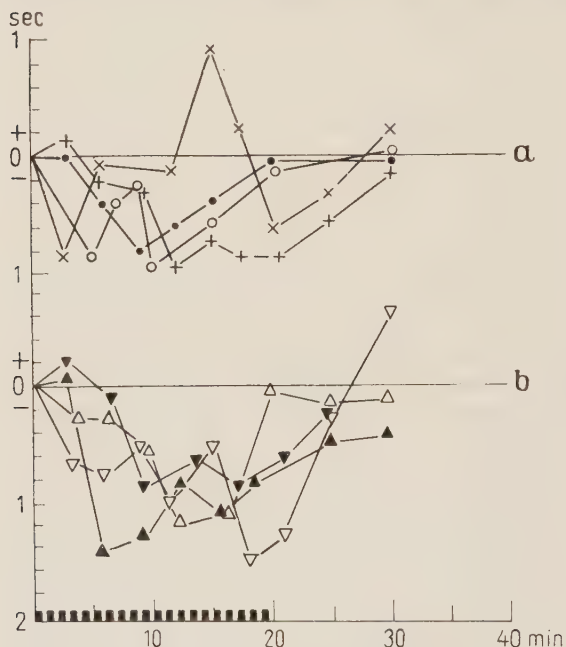


Abb. 6. Verhalten der Prothrombinzeit. Afferente Reizung vegetativer Nervenstämmе. Ordinate und Abszisse wie Abb. 1.

a) Reizung des sympath. Geflechts der A. iliaca: ●;
Reizung des lumb. Grenzstrangs: ○;
Reizung des N. splanchn. maj., Vers. 34: ×;
Vers. 36: +.

b) Reizung des N. laryng. cran.: ▼;
Reizung des N. depressor: ▲;
Reizung des N. vagus am Hals: △;
Reizung des Plex. brachialis: ▽.

5.' bis zur 18.—20.' der Reizperiode zeigen, um dann in den nächsten 5' nach Reizende zum Ausgangswert zurückzukehren.

Die Reaktionen auf Reizung des N. depressor sehen, abgesehen von ihrem größeren Ausschlag, mit einem Anstieg bis zu 5—6' und einem allmählichen Abfall meist bis zu 10—15' nach Reizende so ähnlich aus wie die der afferenten Iliacareizung. Bei zentraler Halsvagusreizung fanden wir 3 mal Verkürzungsreaktionen der PZ, die allmählich zu einem Höchstwert bei 12—15' nach Reizbeginn anwachsen; der rasche Rückgang erreicht dann bei kleineren Effekten kurz vor Reizende das

Ausgangsniveau, bei einem größeren Ausschlag war 10' nach Reizende noch eine sichere Verkürzung vorhanden. Ein atypischer Versuch zeigte während der Reizung keine PZ-Veränderung oder vielleicht eine kleine Verlängerung bei 5', die PZ wurde aber nach Ende der Reizperiode deutlich verlängert (Maximum von 1—2'' Verkürzung, 20' nach Reizende).

Bei Reizung des *Plexus brachialis* gehörten kleinere Effekte dem Typ der kurzfristigen Verkürzungsreaktion an mit einem Plateau von der 3. bis etwa zur 12.' und einem Abfall bis zur 15.—18.', während größere Effekte mit oder ohne Rückschlag bis gegen Ende der Reizperiode anwachsen können und dann erst in den ersten 10' nach Reizende zur Norm oder zu Werten etwas oberhalb der Ausgangslage zurückkehren. In Abb. 6 a, b sind einige ausgewählte Beispiele der beschriebenen Kurvenformen bei Reizung der einzelnen afferenten Nerven dargestellt. Man hat den Eindruck, daß die Größe und wohl auch die Verlaufsform der Effekte von dem Gehalt der Nerven an Schmerzfasern und von ihren Eigenschaften und zentralen Einwirkungsmöglichkeiten abhängt.

Erörterung

Die mit unserer Methode durchgeführten Reizungen hatten bei der Mehrzahl der efferenten Nerven und bei allen afferenten Nerven eine Verkürzung der PZ ausgelöst. Wenn man die Wirkungen der afferenten Nerven als zentrale Sympathicuserregung durch Schmerzreize wertet, so kann man alle diese Verkürzungsreaktionen als Erfolge effektorischer Sympathicusimpulse ansehen. Eine Ausnahme scheinen die Verkürzungen der PZ nach Reizung des peripheren Halsvagus und des Oesophagusvagus zu bilden, die überdies zu dem Befund von *Plattner* und *Kodera* (1928) in Widerspruch stehen. Der Halsvagus enthält aber ja stets auch sympathische Fasern und für die Vagusäste am Oesophagus wurde unter anderen auch von *Linke* (1953, 1955 a, b) bei der Untersuchung von Veränderungen der Reticulocytenzahl nach Reizung vegetativer Nervenstämmen eine Wirkungsweise nachgewiesen, die sonst nur bei sympathischen Nerven gefunden wurde und in diesem Falle auf der Verbindung des Vagus zum Ggl. coeliacum beruhte. Überdies könnten bei den beiden Arten der peripheren Vagusreizung in dieser Arbeit auch die Kontraktionen des Magen-darmkanals mit ihrer Auswirkung auf das Gefäßsystem eine Rolle bei der Entstehung der PZ-Verkürzung spielen.

Die Reaktionen waren von recht kurzer Dauer, ähnlich wie die unmittelbaren Wirkungen der pressorezeptorischen Carotissinusreize in den Versuchen von *Perlick* und *Kalkhoff* (1955). Sie konnten in wenigen Minuten einsetzen, nur bei den afferenten Reizungen waren verständlicherweise etwas längere Latenzen häufiger, und sie waren meist auf die Reizperiode selbst oder auf ihren ersten Teil beschränkt. Die Unterschiede in der Verlaufsform der Reaktionen bei den einzelnen Nerven lassen sich bisher nicht weiter deuten. Man darf aber wohl sagen, daß größere Reaktionen, d. h. Effekte von Nervenreizungen mit einem ausgedehnteren Auswirkungsgebiet, mehr zu einer etwas langsameren Verlaufsform mit einem

späteren Maximum oder einem längeren Plateau und einem Abklingen in den ersten 10—20' nach Reizende neigen.

Zur Erklärung der Entstehung der Verkürzungsreaktion könnte man zunächst an einen Einfluß des Sympathicus auf die Abgabe von Gerinnungsfaktoren aus ihren Bildungsarten, speziell aus dem RES, denken. Eine Rückführung des Effektes auf vasomotorische Wirkungen des Sympathicus scheint uns aber ungezwungener. Durch Vasokonstrictionen im Arteriolengebiet oder an den sog. präcapillaren Sphincteren (*Zweifach* 1947) könnte der Druck in den Capillaren herabgesetzt werden. Damit würde im Mechanismus der Bildung der Lymphe auf Grund der Wechselwirkung von Blutdruck und onkotischem Druck im Capillargebiet eine Umstellung auf vermehrten Flüssigkeitseinstrom aus dem interstitiellen Raum in das Blut hervorgerufen, die von einer Zufuhr von Gerinnungsfaktoren aus dem Gewebswasser begleitet sein könnte.

Diese Vorstellung könnte auch unsere Ergebnisse bei Reizung der efferenten Nerven nach Dicumarol recht zwanglos erklären. Infolge der Blockierung der Prothrombinbildung durch das Dicumarol müßte es zu einer ungleichmäßigen Verteilung des noch vorhandenen Prothrombins auf das Blut und die Gewebeflüssigkeit kommen. Die Reizung könnte durch Vasokonstrictionen zu einem Einstrom der prothrombinärmeren Gewebeflüssigkeit in das Blut und dadurch zur Verlängerung der PZ führen, und zwar auch dann schon, wenn der Dicumarolspiegel im Blut außerhalb der Reizperiode noch keine Vergrößerung der PZ bewirkt hat. Weitere Versuche, besonders über das Verhalten der einzelnen Gerinnungsfaktoren und anderer Anteile der Blutzusammensetzung bei Reizung der benutzten Nerven, können vielleicht Anhaltspunkte zur Begründung dieser Deutung ergeben.

Die Reizversuche am Milznerven zeigen, daß man tatsächlich durch Ausschüttung aus einem Depot eine Beschleunigung der Gerinnungen erzielen kann. Nach Aussage der Exstirpationsversuche ist aber diese Ausschüttung des Milzdepots an der Verkürzungsreaktion nach Grenzstrangreizung nicht wesentlich beteiligt. Die Ausschaltung der NN hatte keinen Einfluß auf den Erfolg der Grenzstrang- bzw. Splanchnicusreizung; man kann daraus aber wegen der Möglichkeit der Aktivierung anderer NN-markorgane und der Bildung adrenergischer Überträgerstoffe bei der Sympathicusreizung nicht den Schluß ziehen, daß das Adrenalin oder Noradrenalin keine Bedeutung für die Entwicklung der Verkürzungsreaktionen haben könnte.

Wenn man die Reizung des Leberhilusgeflechtes ebenfalls vornehmlich auf sympathische Fasern bezieht, so könnte die Verlängerung der PZ in diesem Falle entweder auf eine verringerte Abgabe von Gerinnungsfaktoren, speziell des Prothrombins, infolge verminderter Leberdurchblutung oder auf eine vermehrte Ausschüttung von Heparin zurückgeführt werden. Auch über diese Möglichkeiten kann erst eine Untersuchung des Verhaltens der einzelnen Gerinnungsfaktoren bei Reizung der Lebernerven nähere Auskunft geben.

Zusammenfassung

In 112 Einzelversuchen an 53 Hunden wurde der Einfluß langdauernder rhythmischer Reizungen an verschiedenen vegetativen Nerven auf die Gerinnbarkeit des Blutes untersucht (Prothrombinzeit-Bestimmung mit einer Einstufenmethode).

1. Es wurden folgende vorwiegend efferente Nerven gereizt: a) Lumb. Grenzstrang ohne Durchschneidung, b) peripherer Stumpf des lumb. Grenzstranges, c) veget. Geflechte am Milzhilus, d) veget. Geflechte der Leberarterie, e) N. Vagus am Oesophagus, f) peripherer Stumpf des N. splanchn. maj., g) peripherer Stumpf des Halsvagus, h) sympath. Geflechte der A. iliaca. Sämtliche Reizungen, mit Ausnahme der am Leberarteriengeflecht, führten zu einer signifikanten Verkürzung der PZ, dabei bestand praktisch kein Unterschied bei Auflegung der intakten Nerven oder des peripheren Stumpfes auf die Elektroden. Im Zeitverlauf sind zwei Typen der PZ-Verkürzung zu unterscheiden: ein schneller Verlauf bei Reizung der Nerven a—e (Verkürzung der PZ sofort nach Reizbeginn, Max. zwischen der 3.—6. Reizperiode, Rückkehr zum Ausgangswert schon nach 15—20' oder am Ende der Reizperiode), und eine länger dauernde Reaktion bei Reizung der Nerven f—h (Verkürzung sofort nach Reizbeginn oder mit 3—6' Verspätung, Max. nach 10', Ausgangswerte erst wieder nach 25—40'). Bei Reizung der veget. Geflechte der Leber kommt es dagegen zu einer PZ-Verlängerung mit ähnlichem Zeitverlauf. Nebennieren-Ausschaltung oder Milz-Exstirpation veränderte die Effekte der einzelnen Versuchsgruppen nicht.

2. Reizungen efferenter Nervenstämmen bei veränderter Ausgangslage der PZ nach Verabfolgung eines Dicumarolpräparates führten zu eindeutigen Verlängerungen der PZ mit ähnlichem Zeitverlauf wie die unter 1. beschriebenen Effekte. Dabei tritt eine Effekturnkehr schon auf, wenn die PZ noch nicht meßbar verlängert ist.

3. Afferente Reizungen am zentralen Stumpf des durchschnittlichen N. splanchn. maj., des lumb. Grenzstrangs, des Halsvagus, N. depressor, N. laryngeus, Plex. brachialis und dem peripher blockierten sympath. Geflecht der A. iliaca führten zu Verkürzungen der PZ. Dabei war der Zeitverlauf ähnlich wie bei den Reaktionen nach efferenter Reizung; die Effekte waren aber durchschnittlich etwas kleiner.

Summary

In dogs a transient variation of blood coagulation is effected by long-lasting rhythmic stimulation of various vegetative nerves. Efferent or afferent stimulation of the lumbar sympathetic chain, N. splanchnicus major, N. vagus in the cervical region and around the oesophagus, sympathetic plexus of the A. iliaca and of the hilum of the spleen, leads to a significant reduction of the prothrombin clotting time (PCT). Stimulation of the sympathetic plexus of the liver arteria induces a prolongation of the PCT. Irritation of the same nerves after application of dicumarol leads always to a prolongation of the PCT.

Résumé

On obtient chez les chiens une courte modification de la coagulation du sang par une excitation rythmique de longue durée de plusieurs nerfs végétatifs. Une excitation efférente ou afférente des faisceaux lombaires extrêmes du nerf splanchnique majeur, du nerf vague au cou et à l'oesophage, du tissu sympathique de l'artère iliaque et du hile de la rate produit un raccourcissement important du temps de coagulation. L'excitation du tissu sympathique de l'artère hépatique produit une augmentation du temps de coagulation. Une excitation des mêmes nerfs après avoir donné du Dicumarol produit dans tous les cas une augmentation du temps de coagulation.

Schrifttum

- Achenbach, K., *Ärzt. Forsch.* **7** (1953): 519 — Aoyama, T., *Okayama-igakkai-zasshi* **49—51** (1937—1939) — Arslan, M., *Acta oto-laryng.* Suppl. Bd. **78** (1949): 45 — Barkow, H. C. L., *Der Winterschlaf, nach seinen Erscheinungen im Tierreich*, Berlin 1846 — Battezzatti, *Press. med.* **1951**: 1470 — Cannon, W. B. u. H. Gray, *Amer. J. Physiol.* **34** (1914): 232 — Cannon, W. B. u. W. L. Mendenhall, ebenda **34** (1914): 243 u. 250 — Geissendörfer, H., *Dtsch. Zschr. Chir.* **248** (1937): 604 — Halse, *Klin. Wschr.* **30** (1952): 693 — Leriche, *Brit. med. J.* **1952**: 231 — Linke, P. G., *Zschr. Biol.* **106** (1953): 292; ders., ebda. **107** (1955): 429; ders., ebda. **108** (1955): 1 — Mendenhall, W. B. u. W. L., *Amer. J. Physiol.* **34** (1914): 243 u. 250 — Mies, H., *Zschr. inn. Med.* **2** (1947): 510 — Pelzer, K., *Pflügers Arch.* **244** (1941): 757 — Perlick, E. u. W. Kalkoff, *Zschr. inn. Med.* **10** (1955): 763 — Plattner, F. u. Y. Koderä, *Pflügers Arch.* **219** (1928): 564 — Rath, P. u. E. Perlick, *Zschr. Biol.* **106** (1953): 305 — Saissy, D. J. A., *Reil's Arch. Physiol.* **12**, 1815 — Sulzer, F. G., *Versuch einer Naturgesch. des Hamsters*, Göttingen u. Gotha 1774, neu von H. Petzsch, 1949 — Suomalainen, P. u. Raija Härma, *Experientia* **7** (1951): 380 — Suomalainen, P. u. E. Lehto, ebda. **8** (1952): 65 — Tanake, Hisashi, *Okayama iggakai zasshi* **40** (1928): 863 u. 1103 — Uvnäs, B., *Acta physiol. scand.* **3** (1941): 97 — Valentin, G., 27. Mitt. über den Winterschlaf in: Moleschotts *Unters. zur Naturk. d. Menschen u. der Tiere*, 1857—58. — Vosburgh u. Richards, zit. n. Plattner u. Koderä — Weinland, G. u. W. L. Weinland, *Zschr. Nervenhk.* **163** (1949): 125 — Zunz, E. u. O. Vesselowsky, *Arch. internat. pharmacodyn. therap.* **60** (1938): 146 — Zweifach, B. W. a. Robert Chambers, *Amer. J. Physiol.* **150** (1947): 239

*Aus dem Pharmakologischen Institut und der Clinical Endocrinology
Research Unit (M.R.C.) der Universität Edinburgh*

In vitro Zerstörung der Nebennierenwirksamkeit von adrenocorticotropem Hormon durch Ascorbinsäure

Von Margarethe Holzbauer und Klaus Walter

Eingegangen am 12. Januar 1956

Läßt man Hypophysenauszüge verschiedenen Ursprungs und Reinheitsgrades in Ringerlösung, welche 10—100 μ g Ascorbinsäure pro ml enthält, eine halbe bis 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, so verliert sie je nach Inkubationsdauer und Reinheitsgrad einen hohen Prozentsatz ihrer Aktivität an den Melanophoren der Froschhaut^{3, 4}. Wegen der engen chemischen Verwandtschaft zwischen adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und dem melanophorenexpandierenden Prinzip von Hypophysenextrakten schien es von Interesse zu untersuchen, ob auch die Wirksamkeit des ACTH's, gemessen an seiner ascorbinsäuresenkenden Wirkung an der Nebenniere der hypophysektomierten Ratte, durch Ascorbinsäure zerstört wird.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden Versuche an einem ACTH-Präparat der Fa. Schering (Berlin) durchgeführt, welches nach Angaben der Firma ungefähr 3 i. E. ACTH/mg enthält und praktisch frei von Hypophysenhinterlappenstoffen, Gonadotropinen und thyreotropem Hormon ist. Als Ascorbinsäurepräparat wurde Ascorbinsäure B. P. (Roche) verwendet. Für jede Versuchsgruppe wurden 2 Testlösungen angesetzt: Lösung A: 0,42 mg ACTH gelöst in 3,1 ml Ringerlösung folgender Zusammensetzung: 0,9 % NaCl, 0,014 % KCl, 0,012 % CaCl_2 , 0,02 % NaHCO_3 , 0,001 % NaH_2PO_4 . Lösung B: 0,42 mg ACTH gelöst in 3,1 ml Ringerlösung, welcher 84 μ g Ascorbinsäure pro ml zugesetzt waren. Die Wirkung dieser beiden Lösungen auf den Ascorbinsäuregehalt der Nebennieren wurde nach 18—20 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur nach Sayers, Sayers und Woodbury⁶ bestimmt. Als Testtiere dienten weibliche Wistar Ratten von 140—190 g Körpergewicht, welche 21—27 Stunden vorher hypophysektomiert worden waren. Die Lösungen wurden vor Gebrauch soweit verdünnt, daß jeweils 0,5 ml/100 g Körpergewicht i. v. injiziert wurden. Um Irrtümern zu begegnen, welche sich durch die gleichzeitig mit Lösung B injizierten Ascorbinsäuremengen in der Auswertung ergeben könnten, wurde

unmittelbar nach jeder Injektion einer Dosis von Lösung A eine entsprechende Menge von Ascorbinsäure i. v. verabfolgt (siehe Tabelle). Die Ergebnisse der Auswertungen sind in der untenstehenden Tabelle zusammengefaßt. Sie zeigen, daß die Wirkung an der Nebennierenascorbinsäurekonzentration von ACTH-Schering nach Stehenlassen in ascorbinsäurehaltiger Ringerlösung auf 1,9 % abgesunken ist. Dieser Aktivitätsverlust liegt in derselben Größenordnung wie die Abnahme an melanophorenexpandierender Wirkung desselben ACTH-Präparates unter gleichen Versuchsbedingungen. Die Injektion von Ascorbinsäure gleichzeitig mit der ACTH-Lösung scheint den Sayers-Test nicht wesentlich zu beeinflussen.

Injizierte Dosen /100 g Kgw	Unterschied der Ascorbinsre. Konz. in li. und re. Nebenniere (mg 100 g)				Mittelwerte
	Testlösung	A C T H Ascorbinsre.	Datum: 10. 10.	12. 10.	16. 10.
A					
ACTH in Ringerlösung stehen gelassen, Ascorbsr. unmittelbar nach ACTH-Lösung injiziert.	2,1 µg	10,5 µg *	— 147	— 94	— 80
			—	— 174	— 146
	4,2 µg	21,0 µg *	— 177	— 232	—
			— 206	— 220	—
	8,4 µg	42,0 µg *	— 175	— 328	—
			— 191	— 320	—
B					
ACTH in Gegenwart von Ascorbinsre. in Ringerlösung stehen gelassen.	16,8 µg	10,5 µg **	— 56	— 36	—
			+ 28	— 100	—
	33,6 µg	21,0 µg **	— 120	— 96	—
			— 35	— 117	—
	67,2 µg	42,0 µg **	—	— 136	— 92
			—	— 157	— 47
					— 41

Wirkungsverhältnis zwischen A und B: $R = 0,019$ (0,001 — 0,044; $P = 0,95$)

Mittlerer Regressionskoeffizient von A und B: $b = 148,5$

Präzisionsindex: $\lambda = 0,33$

* zusätzlich injiziert.

** mit ACTH-Lösung gleichzeitig injiziert.

Im Weiteren wurde geprüft, ob der inaktivierende Einfluß von Ascorbinsäure auf ACTH und Intermedin ein spezifischer ist. Dazu wurden ähnliche Versuche an 3 anderen biologisch wirksamen Polypeptiden, Oxytocin, Vasopressin und „Substanz P“ (v. Euler und Gaddum), durchgeführt.

0,1 ml „Pituitrin“ (Hypophysenhinterlappenpräparat der Fa. Parke, Davis and Co., Ltd., Hounslow; 10 i. E. Oxytocin und Vasopressin pro ml) wurden A. mit 4,9 ml Ringerlösung (Zusammensetzung w. o.) und B. mit 4,9 ml Ringerlösung, welche 98 µg Ascorbinsäure/ml enthielt, verdünnt und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Sodann wurde die biologische Aktivität dieser beiden Lösungen am Rattenuterus und am Rattenblutdruck verglichen. In beiden Testen war kein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen der mit und der ohne Ascorbinsäure angesetzten Lösung festzustellen.

Für die Versuche an „Substanz P“ wurde ein von *Amin, Crawford* und *Gaddum*¹ aus der muscularis des Pferdedarmes extrahiertes Präparat „P₅“ mit 13,8 v. Euler's Einheiten/mg verwendet. Jeweils 1,8 mg des Trockenpulvers wurden A. in 2,5 ml Ringerlösung und B. in 2,5 ml Ringerlösung, welche 90 µg Ascorbinsäure/ml enthielt, gelöst. Nach 18 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden beide Lösungen nach geeigneter Verdünnung am Meerschweinchenileum in Gegenwart von Atropinsulfat (10^{-7}) und Mepyramine * B. P. (10^{-6}) getestet. Zwischen Lösung A. und Lösung B. war kein Aktivitätsunterschied nachweisbar. Der Lösung B. entsprechende Mengen von Ascorbinsäure ließen die Reaktion des Darmes gegenüber Lösung A. unbeeinflußt.

Die geschilderten Versuche zeigen, daß der inaktivierende Einfluß von Ascorbinsäure an der melanophorenexpandierenden Wirkung von Hypophysenextrakten auch dem ACTH-Molekül gegenüber vorhanden ist. Der Ascorbinsäureeffekt an diesen beiden Polypeptiden scheint spezifischen Charakters zu sein, da Oxytocin, Vasopressin und „Substanz P“ durch Ascorbinsäure nicht inaktiviert wurden. Über den Wirkungsmechanismus dieser Reaktion kann gegenwärtig wenig ausgesagt werden. Aus Versuchen über den Effekt von Ascorbinsäure an der melanophorenexpandierenden Wirkung von Hypophysenextraktion⁴ kann man folgern, daß dem Effekt vermutlich keine einfache Reduktion zugrunde liegt, da Cystein und Thioharnstoff, beides Verbindungen mit hohem negativem Red-Ox Potential, diese Wirkung nicht besitzen, sondern im Gegenteil die Inaktivierung durch Ascorbinsäure weitgehend zu hemmen vermögen. Auch eine Oxydation durch Zwischenprodukte, welche beim Übergang von reduzierter Ascorbinsäure in die Dehydro-Form auftreten (H_2O_2), erscheint als Ursache des Wirkungsverlustes unwahrscheinlich, da der Effekt auch in Stickatmosphäre eintritt.

In dem Vorhandensein eines inaktivierenden Effektes von Ascorbinsäure an ACTH und an Intermedin haben wir eine weitere gemeinsame chemische Eigenschaft dieser zwei Polypeptide kennengelernt. Die Frage nach der Beziehung zwischen den beiden Wirkstoffen hat aber selbst durch die Strukturanalyse des ACTH-Moleküls noch keine endgültige Lösung erfahren. Jene hochgereinigten Fraktionen von β -Corticotropin, welche in der Strukturanalyse des ACTH's verwendet wurden, zeigten ein konstantes Verhältnis von melanophorenexpandierender und nebennierenascorbinsäuresenkender Wirkung². Diese Beobachtung, sowie die übrigen gegenwärtigen Befunde zu dieser Frage legen die Vorstellung nahe, daß zumindest die biologisch wirksamen Atomgruppierungen des Intermedinmoleküls einen Teil des ACTH-Moleküls bilden. Demnach erschiene es möglich, daß jenes Intermedin, welches aus Hinterlappenextrakten isoliert werden kann und das frei von einer direkten Wirkung auf die Nebennierenascorbinsäurekonzentration ist, einen Vorläufer (oder ein Abbauprodukt) von ACTH darstellt.

* N- α -pyridyl-p-methoxy-benzyl-N'-dimethyl-äthylen-diamin (Antergan).

Nachtrag bei der Korrektur:

Nach Fertigstellung dieser Arbeit hat C. J. O. R. Morris (Letter to "Nature", 1956) gefunden, daß die Nebennierenwirksamkeit eines ACTH-Präparates (110 i. E./mg) für die Dauer von 18 Stunden gegenüber Ascorbinsäure stabil ist. Diese Ergebnisse von Morris stimmen gut mit der Beobachtung überein, daß die zur Zerstörung der Melanophorenaktivität von Hypophysenextrakten notwendige Zeit mit höher werdendem Reinheitsgrad der Präparate zunimmt (Rigler und Holzbauer 1956). In jenen Versuchen wurde jedoch die Inkubation auf 28 Stunden ausgedehnt, während dieser Zeit verschwanden 88 % der Melanophorenwirksamkeit des reinsten Präparates (150 i. E. ACTH/mg). Bedauerlicherweise stand uns für die gegenwärtige Untersuchung kein hochgereinigtes ACTH-Präparat zur Verfügung.

Wir sind Prof. J. H. Gaddum und Dr. M. Vogt für ihre wertvolle Kritik dankbar. Die Arbeit wurde durchgeführt, während einer von uns (M. H.) ein I. C. I. Fellowship, der andere (K. W.) ein British Council Scholarship innehatte.

Zusammenfassung

Es wurde beobachtet, daß neben Intermedin auch adrenocorticotropes Hormon in vitro durch Ascorbinsäure inaktiviert wird. Dieser Effekt ist gegenüber Oxytocin, Vasopressin und „Substanz P“ (v. Euler und Gaddum) nicht vorhanden.

Summary

It has been observed that besides of intermedin also adrenocorticotropic hormone is inactivated by ascorbic acid in-vitro. This effect is not present towards oxytocin, vasopressin and "substance P" (v. Euler and Gaddum).

Résumé

On a observé que l'acide ascorbique in vitro inactiver l'Intermedine et l'hormone adrénocorticotrope. Cet effet ne se présente pas à l'égard de l'oxytocine, la vasopressine et la «substance P» (v. Euler et Gaddum).

Schrifttum

- 1 Amin, A. H., T. B. B. Crawford and J. H. Gaddum, J. Physiol. **126** (1954): 596
- 2 Bell, P. H., J. Amer. Chem. Soc. **76** (1954): 5565 — 3 Holzbauer, M. and R. Rigler, Nature **174** (1954): 877 — 4 Rigler, R. u. M. Holzbauer, Zschr. Biol. **108** (1956): 196 — 5 Lerner, A. B. and T. H. Lee, J. Amer. Chem. Soc. **77** (1955): 1066 — 6 Sayers, M. A., G. Sayers and L. A. Woodbury, Endocrinology **42** (1948): 379

Aus dem Physiologischen Institut der Friedrich Schiller-Universität Jena
(Direktor: Prof. Dr. Friedrich Schwarz)

Untersuchungen mit Hilfe des γ -Hexachlorcyclohexans über das Farbensehen einiger Kaltblüter

Von F. Schwarz, M. Krause und E. Volkmer

Mit 5 Abbildungen

Eingegangen am 19. Januar 1956

Bekanntlich hat das γ -Isomere des Hexachlorcyclohexans (γ HCC) auf Wirbeltiere eine zentral stimulierende Wirkung. Bei Kaltblütern zeigt sich die zentral nervöse Übererregbarkeit bei γ HCC-Vergiftung darin, daß die Tiere auf Lichtreize hin mit Zuckungen oder Krämpfen reagieren. Hierüber haben Schwarz (1952, 1953, 1954) und Volkmer und Wintzer (1954) berichtet.

Die Möglichkeit, mit Hilfe des γ HCC von den Versuchstieren durch ihre sichtbaren Reaktionen Auskunft über ihr Lichtempfindungsvermögen zu erhalten, benutzte Schwarz (1953) dazu, eine Kurve der spektralen Hellempfindlichkeit des Frosches zu erhalten. Diese Versuche wurden in der vorliegenden Arbeit fortgesetzt und auf weitere Versuchstiere (Fische und Molche) ausgedehnt.

Da die Zuckungen und Krämpfe, die bei Belichtung oder beim Wegnehmen von Licht auftreten, durch die Reizung der Netzhaut ausgelöst werden, erhob sich die Frage, ob es möglich ist, durch die Untersuchung des Elektoretinogramms etwas über den Angriffsort des γ HCC zu erfahren. Volkmer (1954) fand, daß die Elektoretinogramme vergifteter Tiere wesentlich höhere Potentiale aufweisen und daß der sonst regelmäßig vorhandene Abfall nach der b-Welle fehlt. Diese Untersuchungen, die Volkmer mit weißem Licht angestellt hatte, wurden auch auf farbiges Licht ausgedehnt. In der vorliegenden Arbeit wurden Elektoretinogramme mit farbigem Licht bei unvergifteten und vergifteten Fröschen aufgenommen. Die elektrophysiologischen und die sinnesphysiologischen Befunde wurden miteinander verglichen.

Methodik

Die Versuche wurden vom Frühjahr 1953 bis Sommer 1955 durchgeführt. Als Versuchstiere dienten Frösche (*Rana temporaria* L. und *Rana esculenta* L.) zwischen 20 und 40 g Gewicht, Karauschen (*Carassius vulgaris* Nils.) von etwa 10 cm Länge und Teichmolche (*Triturus vulgaris* L.).

Das γ HCC wurde nach den Angaben von Hoffmann und Lendle (1948) in heißem Alkohol gelöst und unter Zusatz von Adhaegon (*v. Heyden*, Radebeul) als indifferentem Emulgator mit Ringer-Lösung für die Versuche an Fröschen oder mit Wasser für die Versuche an Fischen und Molchen verdünnt. Den Fröschen wurden 3–5 mg von dem in Ringer-Lösung gelösten Gift in den Rückensymphsack injiziert. Die Fische und Molche wurden in Wasser mit einer Giftkonzentration von 10^{-5} gebracht.

Die Frösche wurden während des Höhepunktes der Vergiftungserscheinungen 24–36 Stunden nach der Injektion untersucht (vgl. Schwarz 1953). Bis zu dieser Zeit saßen die Tiere im Dunkeln. Die Fische wurden 25–30 Minuten nach dem Einsetzen in das vergiftete Wasser untersucht, während die Molche nach einem Aufenthalt von etwa 30–45 Minuten in dem vergifteten Wasser noch 1 Stunde in frischem Wasser verblieben, ehe sie zu den Versuchen benutzt wurden.

Um die Reizwirkung weißen und farbigen Lichtes auf die vergifteten Tiere untersuchen zu können, wurden Neutral- und Farbfiltergläser (Schott & Genossen, Jena) in den Strahlengang eines Kleinbildprojektors gebracht: Rot: RG 2, 2 mm dick, Durchlässigkeit 720–650 m μ ; die Hauptdurchlässigkeit, die auch die Farbe bestimmt, lag bei 690 m μ . Gelb: OG 1, GG 6, GG 7, GG 8, GG 11, je 2 mm dick, mit Luftspalt zwischen den einzelnen Gläsern wegen des Reflexionsfaktors, Durchlässigkeit 700–530 m μ , Hauptdurchlässigkeit bei 590 m μ . Grün: VG 11, BG 18, je 2 mm dick, mit Luftspalt, Durchlässigkeit 600–490 m μ , Hauptdurchlässigkeit bei 540 m μ . Blau: BG 12, 2 mm dick, Durchlässigkeit bei 510–420 m μ , Hauptdurchlässigkeit bei 460 m μ .

Der Kleinbildprojektor beleuchtete einen Planspiegel (30 mal 40 cm), der um 45 Grad geneigt aufgestellt war. Das Versuchstier wurde von oben her beleuchtet. Vor dem Objektiv des Projektors, in einer Einschnürung des Strahlengangs, war ein geräuschlos arbeitender Zentralverschluß angebracht, der es gestattete, das Licht schnell („rechteckig“) ein- und auszuschalten. Die Spannung an der Lampe des Projektors und damit die Helligkeit wurde mit Hilfe eines Regelwiderstandes konstant gehalten.

Um die farbigen Lichter energiegelich zu machen, wurde die von den Farbfiltern und -filtersätzen durchgelassene Lichtenergie mit Thermosäule und Galvanometer gemessen (Infrarotstrahlung wurde von der Thermosäule durch Einhalten eines großen Abstandes zwischen Projektor und Thermosäule und durch Vorschalten von Infrarotfiltern weitestgehend ferngehalten). Alle Farbfilter wurden durch Vorsetzen von Neutralfiltern mit einem Neutralfiltersatz energiegelich gemacht, d. h. auf gleichen Galvanometeraussschlag einreguliert.

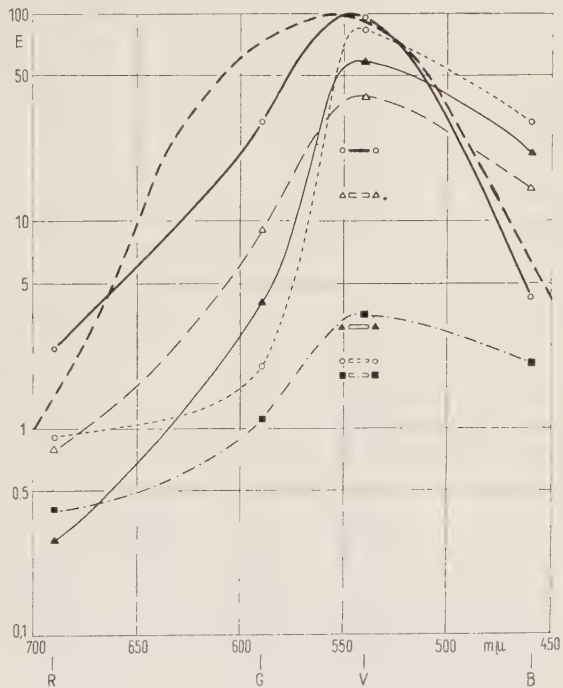
Die Reizwirkung des weißen und farbigen Lichtes wurde auf folgende Weise untersucht: Eine schwache, weiße Raumbelichtung machte in dem Glastrog, in dem sich das Versuchstier befand, eine Beleuchtungsstärke von 2 Lux. Das weiße oder farbige Licht wurde durch Öffnen des Zentralverschlusses eingeschaltet. Durch Vorsetzen von Neutralfiltern wurde dieser „Lichtstoß“ so groß gemacht, daß er gerade eine merkliche Zuckung hervorrief. Analog wurde durch Schließen des Verschlusses die Schwellenwirkung des Wegnehmens von Licht, der „Lichtlücke“, ermittelt, nachdem ein Reizlicht vorher einschleichend auf eine bestimmte Helligkeit gebracht worden war. Die maximale Helligkeit des energiegelichen weißen Lichtes betrug 30 Lux und konnte durch Neutralfilter mit bekannter Durchlässigkeit verringert werden. Zwischen den einzelnen Lichtstößen und Lichtlücken wurde eine Pause von 1–2 Minuten eingelegt, die erfahrungsgemäß genügte, um den Adaptationszustand und den zentralen Erregbarkeitszustand wieder herzustellen. Die Reihenfolge der Farben wurde gewechselt.

Zur Ableitung der Retinogramme wurden Frösche benutzt, die nach der Injektion des Giftes 24–30 Stunden im dunklen Raum bei einer Temperatur von 8–10° C gehalten worden waren. Die meisten Tiere wurden dekapitiert, einige wurden mit 0,2 cm³ einer 10 %igen δ -Tubocurarinlösung gelähmt. Dann wurde ein Teil der Kopfhaut und die Nickhaut (bei den gelähmten Tieren unter Jena-cain-Anaesthetie) entfernt und die beiden Ableitelektroden aus Ag-AgCl wur-

den an der Cornea und auf dem Schädeldach hinter dem Bulbus angelegt. Dann wurde das Versuchstier oder der überlebende Hirnschädel in einen lichtdichten, geerdeten Blechkasten dicht vor eine Mattscheibe gebracht, die von außen beleuchtet werden konnte. Ihr Durchmesser betrug 18 mm und ihre maximale Leuchtdichte etwa 200 000 Apostilb (= 6,37 Stilb). Zwischen Lichtquelle und Mattscheibe konnten Neutral- und Farbfiltersätze gebracht werden. Das Licht wurde mit einem Zentralverschluß ein- und ausgeschaltet.

Zur Verstärkung der Aktionspotentiale diente ein Gleichstromgegentaktverstärker nach *Autrum* (1950) mit einer maximalen Verstärkung von 5 mal 10^5 . Die Retinogramme wurden mit Hilfe eines Kathodenstrahloszillographen auf Oszillographenpapier registriert. Die Laufgeschwindigkeit des Papiers betrug 60 mm/s. Die Reizmarkierung geschah durch eine Glühlampe, die von einer Photozelle im Strahlengang der Lichtquelle gesteuert wurde. Als Zeitmarkierung diente eine Glühlampe mit 50 Lichtblitzen/s, die mit Netzwechselspannung von 50 Hz nach Einweggleichrichtung betrieben wurde. Die Reizdauer betrug etwa 1–2 s, der Abstand zwischen den einzelnen Reizen 20–60 s.

Abb. 1. Empfindlichkeit der mit γ HCC vergifteten Tiere gegenüber energiegleichen Lichtern verschiedener Farbe bei Reizung mit Lichtstößen und Lichtlücken. Kurven der spektralen Hellempfindlichkeit des Menschen gegenüber energiegleichem Licht. Abszissen: Wellenlängen in m μ . R = rot, G = gelb, V = grün, B = blau. Ordinaten: Empfindlichkeit E (reziproke Werte der Schwellenlichtreize oder flimmerphotometrisch ermittelte Helligkeitswerte). Weiße Punkte und dicke ausgezogene Kurve: Ergebnisse von flimmerphotometrischen Messungen an sechs Versuchspersonen. Dicke unterbrochene Kurve: IBK-Kurve (von der Internationalen Beleuchtungskommission festgelegte Normalwerte). Schwarze Dreiecke und ausgezogene Kurve: Frösche (Lichtstöße). Weiße Dreiecke und langgestrichelte Kurve: Frösche (Lichtlücken). Weiße Punkte und kurzgestrichelte Kurve: Fische (Reizung mit Lichtstößen). Schwarze Quadrate und strichpunktierte Kurve: Moiche (Lichtstöße). Die Rechtecke geben die Empfindlichkeit für weißes Licht wieder.



A. Sinnesphysiologische Untersuchungen

Der mit γ HCC vergiftete Frosch saß etwa 24 Stunden nach der Injektion des Giftes bewegungsarm in normaler Hockstellung im Glastrog. Es wurde nun das farbige Reizlicht eingeschaltet. Die Intensität des Lichtreizes war zunächst unterschwellig, sie wurde laufend stufenweise erhöht, bis sich die erste Reaktion des Frosches in Form einer schwachen Zuckung zeigte. Wird stärkeres Licht eingeschaltet, dann macht der Frosch eine kurze ausfahrende Bewegung oder er verfällt in tetanische und klonische Krämpfe. Bei 50 vergifteten Fröschen wurden auf diese Weise die Schwellenwerte der Empfindlichkeit bei energiegleichem Licht ermittelt.

Da die Frösche auf plötzliches Wegnehmen des Lichtes, d. h. auf Lichtlücken, in gleicher Weise reagieren wie auf Lichtstöße, wurde die Empfindlichkeit auf Lichtlücken bei 20 Fröschen ebenfalls untersucht. Auch hier wurde mit unterschwelligen Reizen begonnen und das „eingeschlichene“ Reizlicht wurde von Reiz zu Reiz heller gemacht, bis es beim Wegnehmen des Lichtes zu einer eben sichtbaren Zuckung kam.

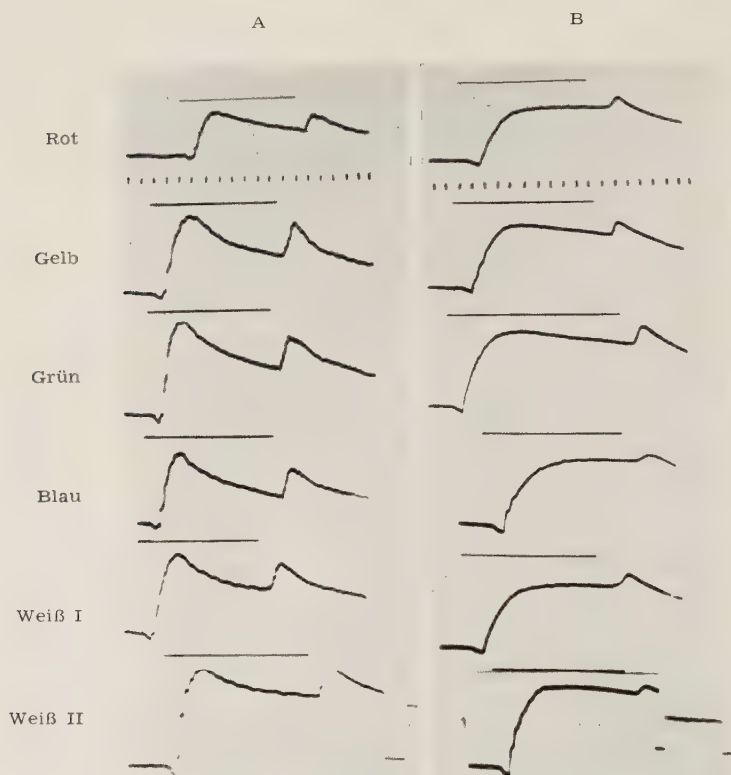


Abb. 2. Elektoretinogramme bei Darbietung energiegleichen Lichtes. A.: unvergiftete Frösche. B.: vergiftete Frösche. Über jedem Retinogramm ist als Strich die Reizmarkierung sichtbar. Unter den Retinogrammen bei rotem Licht ist die Zeitschreibung angegeben; der Abstand zweier Striche entspricht 100 ms. Hinter den Retinogrammen Weiß II sind die Eichzacken ($= 300 \mu V$) eingefügt. Weiß I: energiegleich $= 0,11$ sb. Weiß II: $6,37$ sb.

Die Befunde sind in Abb. 1 wiedergegeben worden. Es sind die reziproken Werte der Schwellenlichtstöße und -lücken errechnet worden, sie sind ein Maß für die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber den farbigen Lichtreizen. Man sieht, daß die Empfindlichkeit der Frösche im Grün weitaus am größten ist, daß sie bei Blau etwas größer als bei Gelb ist und daß sie bei Rot am niedrigsten ist.

Die Fische beginnen etwa 20 Minuten nach dem Einsetzen in die Giftemulsion auf Lichtreize mit kurzen Zuckungen der ganzen Körpermuskulatur zu reagieren. 20 Fische wurden mit Lichtstößen gereizt und es wurde

in der gleichen Weise wie bei den Versuchen an Fröschen verfahren. Die reziproken Schwellenwerte sind wieder in Abb. 1 dargestellt worden.

20 Molche wurden in gleicher Weise untersucht. Sie reagierten auf Lichtreiz mit einem schnellen Umbiegen des Schwanzes. Die geringste gerade noch sichtbare Bewegung des Schwanzes wurde zur Schwellenbestimmung benutzt. Die Befunde sind ebenfalls in Abb. 1 wiedergegeben worden.

Die Kurven der Abb. 1 stimmen in ihren Empfindlichkeitswerten und im Gipfel bei Grün gut mit den subjektiven Helligkeitswerten des energiegleichen Spektrums überein, wie wir sie an helladaptierten Versuchspersonen mit Hilfe des Flimmerphotometers ermittelt haben. Die Kurve der subjektiven Helligkeitswerte unserer Versuchspersonen und die Kurve der als Normalwerte von der Internationalen Beleuchtungskommission festgelegten Meßpunkte (IBK-Kurve, vgl. Dresler 1941) sind zum Vergleich in Abb. 1 eingetragen worden. Es zeigt sich, daß allen Versuchspersonen energiegleiches Gelb heller erscheint als Blau. Bei den vergifteten Tieren ist dies umgekehrt. Ob dieses reziproke Verhalten der Gelb/Blau-Relation auf Artunterschieden zwischen dem Menschen und den untersuchten Tieren beruht, oder ob es auf eine spezifische Giftwirkung des γ HCC zurückzuführen ist, läßt sich mit Hilfe der sinnesphysiologischen Methodik nicht entscheiden. Es wurde deshalb mit elektroretinographischen Untersuchungen dieser Frage weiter nachgegangen.

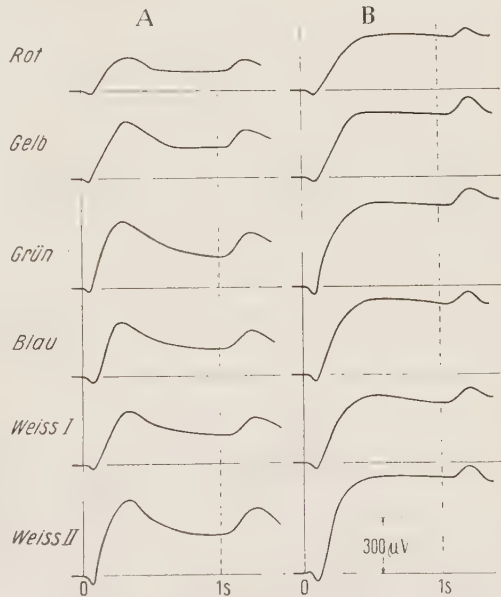


Abb. 3. Elektroretinogramme bei Darbietung energiegleichen Lichtes. Mittelwerte von je 20 unvergifteten (A) und vergifteten (B) Fröschen. Der Eichstrich bei 300 μ V gilt für A und B. Weiß I und Weiß II: vgl. Abb. 2.

B. Elektroretinographische Untersuchungen

Von 20 unvergifteten und 20 vergifteten Fröschen wurden die Retinogramme bei Beleuchtung mit energiegleichem Licht der Farben Rot, Gelb, Grün, Blau und Weiß und mit weißem Licht von größter verfügbarer Helligkeit abgeleitet. In Abb. 2 sind solche Retinogramme von einem Frosch dargestellt worden. In Abb. 3 sind die gemittelten Kurven der Retinogramme von 20 unvergifteten und von 20 vergifteten Fröschen wiedergegeben worden.

Für die Abb. 3 wurden die 20 Retinogramme übereinander gezeichnet, um eine Mittelwertskurve zu erhalten. Da die Gipfel der a-, b- und d-Wellen nicht

bei allen Retinogrammen zu gleichen Zeiten auftraten, wurden die mittleren Zeiten ihres Auftretens gemessen und bei diesen Zeiten die Gipfelpunkte der Wellen aufgetragen. Es wurden ferner die Amplituden dieser Gipfelpunkte gemessen und dann die Mittelwerte berechnet.

Die Kurven der unvergifteten Frösche zeigen den typischen Verlauf des Froschretinogramms. Nach einer Latenzzeit von etwa 60 ms beginnt die a-Welle. Danach steigt die Kurve zur positiven b-Welle an, die eine Latenzzeit von etwa 120 ms hat. Es folgt dann ein mehr oder weniger

steiler Abfall des Potentials. Mit einer Latenzzeit von etwa 90 ms folgt nach Beendigung des Lichtreizes der Anstieg der d-Welle. Unter unseren Versuchsbedingungen konnte eine c-Welle nicht beobachtet werden. Die Latenzzeit bei weißem Licht mit der 60fachen Helligkeit des energiegleichen weißen Lichtes waren alle etwa um 10 ms kürzer. Dies entspricht den Befunden von Müller-Limmroth (1953), der eine derartige Proportionalität zwischen Latenzzeit und Lichtintensität feststellt. Unterschiede zwischen den Latenzzeiten bei verschiedenfarbigen energie-

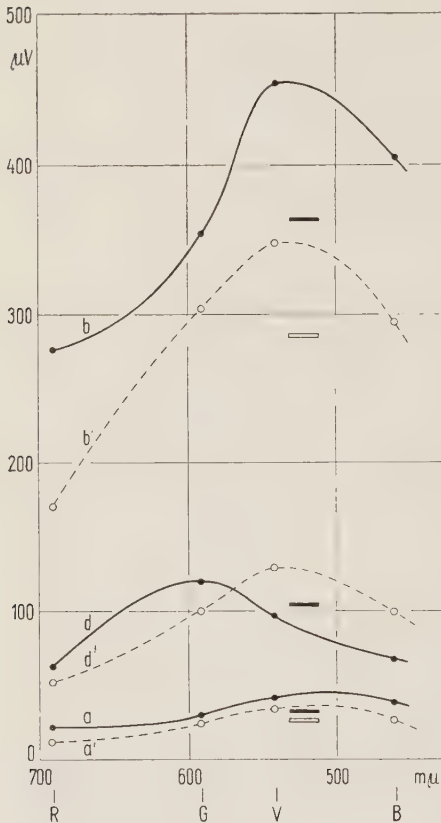


Abb. 4. Amplituden der a-, b- und d-Wellen von vergifteten und unvergifteten Fröschen bei Reizung mit energiegleichem farbigem Licht. Abszissen: Wellenlängen in mµ. Ordinaten: Amplituden in µV. Mittelwerte aus 20 Messungen. Schwarze Punkte und durchgezogene Linien (a-, b- und d-Wellen): unvergiftete Frösche. Weiße Punkte und unterbrochene Linien (a', b', d'): a-, b- und d-Wellen): vergiftete Frösche. Die Rechtecke geben die Empfindlichkeit für weißes Licht wieder. Schwarze Rechtecke: vergiftete Frösche. Weiße Rechtecke: unvergiftete Frösche (bei der d-Welle besteht kein Unterschied!).

gleichen Lichtreizen konnten nicht mit Sicherheit gefunden werden. In den Abb. 4 u. 5 sind die Amplituden der a-, b- und d-Welle und die Steilheiten der a- und b-Welle bei verschiedenfarbigem Licht dargestellt worden. Als Steilheit wurde das Verhältnis von Gipfelamplitude in µV zur Gipfelzeit in ms angenommen. Aus den Abbildungen geht hervor, daß sich die Amplituden und Steilheiten der a-, b- und d-Welle der vier Farben ungefähr gleichsinnig verhalten: Sie sind am kleinsten bei Rot, steigen dann über Gelb zu einem Maximum bei Grün an und sinken bei Blau wieder auf den Wert von Gelb ab. Das energiegleiche Weiß zeigt ungefähr die gleichen Werte für Amplitude und Steilheit wie Gelb, während das Weiß mit 60 facher Helligkeit wesentlich höhere Werte zeigt.

Die Retinogramme, die von vergifteten Fröschen abgeleitet wurden, zeigen einen ganz anderen Verlauf. Die Amplituden sind wesentlich höher (die Eichzacke in Abb. 2 B ist wesentlich niedriger als die in Abb. 2 A, da bei der Aufnahme der Retinogramme von vergifteten Fröschen mit einem kleineren Verstärkungsgrad gearbeitet werden mußte). Es fehlt der charakteristische Abfall nach dem Gipfel der b-Welle.

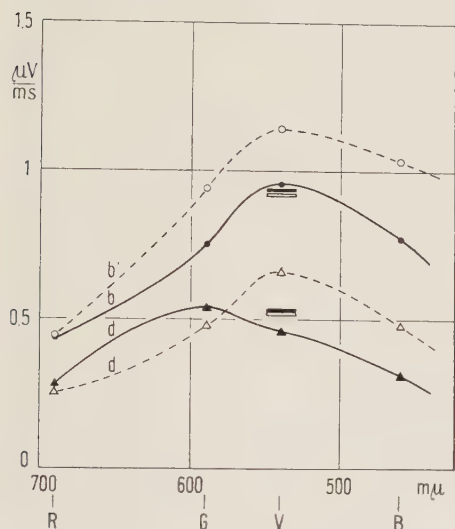


Abb. 5. Steilheit des b- und d-Wellenanstiegs (Verhältnis von Amplitude in μ V zur Gipfelzeit in ms) von je 20 vergifteten und unvergifteten Fröschen. Abszissen: Wellenlängen in m μ . Ordinaten: Steilheit in μ V/ms. Schwarze Punkte und durchgezogene Linien: vergiftete Tiere. Weiße Punkte und unterbrochene Linien: unvergiftete Tiere. Die Rechtecke geben die Empfindlichkeit für weißes Licht wieder. Schwarze Rechtecke: vergiftete Tiere. Weiße Rechtecke: unvergiftete Tiere.

Die Latenzzeiten der a-Welle liegen wieder bei etwa 60 ms, während sie bei der b-Welle 130 und bei der d-Welle 100 ms lang sind. Bei den vergifteten Tieren verhalten sich die Amplituden der a- und b-Welle und die Steilheit der b-Welle wie bei den unvergifteten Tieren: Sie haben ihr Maximum in Grün. Die Amplituden der a- und b-Welle sind bei den vergifteten Tieren größer als bei den unvergifteten und bei blauem Reizlicht höher als bei gelbem (Abb. 4). Die Steilheit der b-Welle ist beim vergifteten Tier kleiner als beim unvergifteten, wie aus Abb. 5 hervorgeht. Der Verlauf der d-Welle wird durch die Vergiftung am meisten verändert. Die d-Welle zeigt allerdings von allen Wellen des Elektroretinogramms immer die größere Variabilität auch unter gleichen Versuchsbedingungen. Wie aus den Abbildungen 4 und 5 hervorgeht, liegt das Maximum für die Amplitude und für die Steilheit der d-Welle beim vergifteten Tier im Gelb, während es beim unvergifteten Tier im Grün liegt.

Diskussion

Das Elektroretinogramm des Frosches zeigt bei γ HCC-Vergiftung einen allgemein trägeren Verlauf, der sich in einer Verringerung der Steilheit der b-Welle und dem Verschwinden des Abfalls nach der b-Welle äußert. Mit dieser Trägheit des Potentialverlaufs bei γ HCC-Vergiftung ist gleich-

zeitig eine Erhöhung der Amplituden der retinalen Prozesse verbunden, die vor allem in der Amplitudenvergrößerung der b-Welle zum Ausdruck kommt. Wenn man die Erhöhung der Amplitude des Elektretinogramms mit einer Vergrößerung der Erregbarkeit der retinalen Prozesse gleichsetzen will, dann wird es verständlich, warum die vergifteten Tiere durch Licht irritierbar werden. Es wird aber außer der Erregbarkeitssteigerung in der Retina noch eine besondere Durchlässigkeit der Synapsensysteme zwischen Retina und Motorik bei γ HCC-Vergiftung hinzukommen (Schwarz 1952, 1953).

Bei den sinnesphysiologischen Messungen an vergifteten Tieren war aufgefallen, daß sie für Blau empfindlicher als für Gelb sind, während allen Versuchspersonen energiegeliches Gelb heller als Blau erscheint (Abb. 1). Vergleicht man nun die Elektretinogramme unvergifteter und vergifteter Frösche miteinander und mißt die Amplituden der b-Wellen, so findet man bei unvergifteten Fröschen ein Verhältnis der Amplitudenhöhen von Gelb zu Blau wie 1,03, bei vergifteten Fröschen wie 0,87. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, kommt es unter der Wirkung der γ HCC-Vergiftung bei allen Farben zu einer Vergrößerung der b-Wellen-Amplitude. Diese Vergrößerung ist aber bei Gelb am geringsten, in Abb. 4 ist bei Gelb der Abstand der beiden Kurven b und b' am kleinsten (der Abstand der beiden Rechtecke, die die Amplituden bei energiegelichem weißem Licht angeben, liegt in der Mitte zwischen den Abständen bei gelbem und blauem Licht). Man könnte daraus schließen, daß die Erregbarkeit der Retina unter γ HCC-Wirkung bei Gelb am wenigsten zunimmt und daß dadurch eine relativ größere Blauempfindlichkeit zustande kommt. Die retinographischen Befunde stimmen also mit den sinnesphysiologischen Befunden überein und wir deuten sie dahin, daß die größere Blauempfindlichkeit der vergifteten Tiere in der γ HCC-Wirkung ihre Ursache hat.

Amplitude und Steilheit der d-Welle haben bei vergifteten Tieren ihr Maximum im Gelb, während das Maximum bei unvergifteten Tieren im Grün liegt. Da die d-Welle durch Wegnehmen des Lichtreizes zustande kommt, liegt ein Vergleich dieses Befundes mit den sinnesphysiologischen Befunden bei Reizung mit Lichtlücken nahe. Wie aus Abb. 1 hervorgeht, liegt aber das Maximum der Erregbarkeit durch Lichtlücken im Grün. Die Verschiebung des Amplituden- und Steilheitsmaximums nach Gelb ist also nicht deutbar. Man kann nur anführen, daß die d-Welle sehr variabel ist, daß sie z. B. von der Dauer der vorhergegangenen Belichtung abhängig ist, die in unseren Versuchen zwischen 1 und 2 s schwankte.

Die Befunde lassen erkennen, daß man im γ HCC ein Hilfsmittel für physiologisch-optische Untersuchungen an Kaltblütern in der Hand hat. Wenn man auch durch das γ HCC eine Veränderung der spektralen Hellempfindlichkeit bekommt, die man als Erregbarkeitssteigerung für Blau oder als geringere Erregbarkeitssteigerung für Gelb ansehen kann, so scheint uns doch die Folgerung berechtigt, daß dem γ HCC nicht nur eine toxikologische, sondern als methodischem Hilfsmittel auch eine physiologische Bedeutung zukommt.

Zusammenfassung

Im Anschluß an frühere Untersuchungen wird über die Wirkung des γ -Hexachlorcyclohexans auf das optisch-motorische System einiger Kaltblüter (Frösche, Fische und Molche) berichtet. Vergiftete Tiere reagieren auf Lichtreize mit Zuckungen.

Bei der Reizung von Fröschen mit Lichtstößen und Lichtlücken und von Fischen und Molchen mit Lichtstößen energiegleichen farbigen Lichtes zeigte es sich, daß die Tiere für Grün am empfindlichsten sind und daß sie für Blau empfindlicher als für Gelb sind.

Es wurden Elektretinogramme bei Reizung mit energiegleichem farbigem Licht von vergifteten und unvergifteten Fröschen abgeleitet. Bei den vergifteten Tieren ist das b-Wellen-Potential höher als bei den unvergifteten Tieren und der Abfall nach dem Gipfel der b-Welle fehlt. Das Elektretinogramm zeigt bei γ HCC-Vergiftung einen allgemein trägeren Verlauf. Während bei unvergifteten Fröschen die Amplitude der b-Welle bei gelbem Licht größer als bei blauem Licht ist, ist dies bei vergifteten Tieren umgekehrt. Die retinographischen Befunde stimmen also mit den sinnesphysiologischen Befunden überein.

Die Befunde lassen erkennen, daß dem γ HCC als methodischem Hilfsmittel eine Bedeutung für physiologisch-optische Untersuchungen zukommt.

Summary

Frogs, fishes and salamanders poisoned by γ -chlorocyclohexane (CCH) react upon flashes of light with contractions; they are more sensitive to blue than to yellow light, and most sensitive to green light. The electroretinogram of CCH poisoned frogs takes a slower course and the b-wave is higher than in untreated animals. The b-wave is higher by exposure to blue light than by exposure to yellow light and the reverse is true in non-poisoned animals.

Résumé

Des grenouilles, des poissons et des salamandres empoisonnées à l'hexachlorcyclohexane γ réagissent aux éclairs de magnésium par des spasmes; c'est au vert qu'ils sont le plus sensibles et ils sont plus sensibles au bleu qu'au jaune. L'électrorétinogramme des grenouilles empoisonnées a un tracé beaucoup plus relâché, la courbe b est plus haute que chez les grenouilles non-empoisonnées; la courbe b pour le bleu est plus haute que pour le jaune (c'est le contraire pour les grenouilles normales).

Schrifttum

Autrum, H., Zschr. vergl. Physiol. **32** (1950): 176 — Dresler, A., Naturwiss. **29** (1941): 225 — Hoffmann, I. u. L. Lendle, Arch. exper. Path. Pharmac. **205** (1948): 223 — Müller-Limmroth, H. W., Zschr. Biol. **105** (1953): 393 — Schwarz, F., Arch. exper. Path. Pharmac. **216** (1952): 358; **217** (1953): 194 — ders., Ber. ges. Physiol. **154** (1953): 276 — ders., Insektizide Heutzutage, Berlin 1954, S. 391 — Volkmer, E., Arch. exper. Path. Pharmac. **223** (1954): 481 — Volkmer, E. u. H. Wintzer, Arch. exper. Path. Pharmac. **221** (1954): 441

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert)*

Wahrnehmungsmodulation und ihre neurophysiologischen Grundlagen

Von G. Schubert

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 31. Januar 1956

Einleitung

Beim Hirnreifen ist es leicht möglich räumlich-optische Wahrnehmungen, welche die Lokalisation im Blickfeld betreffen, unter sonst gleichen Reizbedingungen zu verändern. Wird einem Auge ein Prisma mit Kante innen oder außen vorgeschaltet, so erscheinen Vertikalkonturen infolge der prismatischen Bilddistorsion nach rechts oder links gekrümmt. Bei längerem Tragen des Prismas nimmt die Krümmung ab, so zwar, daß nach Wegnahme desselben gerade Konturen im entgegengesetzten Sinne gekrümmt erscheinen. Es hat sich also — absolut gesehen — eine neue räumliche Wahrnehmung entwickelt (im Folgenden als ErW bezeichnet). Auf die frühere Wahrnehmung bezogen hat sich dieselbe — sozusagen anpassungsmäßig — nur verändert, es ist also eine „Modulation“ eingetreten. Die Entwicklung derselben wurde in ihrer Abhängigkeit von Belichtungsstärke und Reizzeit bereits verfolgt (Schubert 1955).

Methodik

Dem Auge wird ein das gesamte Blickfeld umfassendes Reizmuster in Form von vertikalen, parallel angeordneten schwarzen Stäben auf weißem Grund geboten, welche nach Prismenvorschaltung gekrümmt erscheinen. Die bei Dauerbeobachtung unter Konzentration der Aufmerksamkeit auf das Reizmuster eintretende Krümmungsabnahme wird mittels Variationsprisma in pdpt gemessen. Es ergab sich, daß die Belichtungsstärke bei gegebener Stärke des vorgeschalteten Prismas in weiten Grenzen (55—3200 Lux) keinen Einfluß auf die ErW hat, wohl aber die Dauer der Prismenvorschaltung, d. i. die Reizzeit t . Zwischen Krümmungsabnahme Y und Reizzeit t ergab sich eine logarithmische Abhängigkeit: $Y = a + b \log t$ wobei a und b Konstante sind. Andererseits zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der Stärke des vorgeschalteten Prismas in dem Sinne, daß stärkere Prismen bei gleicher Reizzeit zu einer stärkeren Krümmungsabnahme führen. In der vorliegenden Mitteilung wurden daher Versuche mit 5 verschieden starken Prismen durchgeführt. Dadurch sollte untersucht werden, ob sich eine allgemeine Intensitätsfunktion für die Entwicklung der r. W. in Abhängigkeit von der Stärke des vorgeschalteten

Prismas ermitteln läßt und schließlich, ob und welche Beziehungen zwischen den beiden untersuchten Reizgrößen, Zeit und Intensität bestehen, d. h. ob es möglich ist, eine Formulierung für die ErW als eine Funktion der Argumente i und t zu finden. Endlich sollen nach Klarstellung der Reizgesetze die zentralnervösen Vorgänge einer Analyse unterworfen werden, welche unmittelbare Voraussetzung sind für die Entwicklung einer Wahrnehmung.

Versuchsergebnisse

Insgesamt wurden über 30 Meßreihen durchgeführt, 30 hievon teilten sich in je 5 mit Prismen der Stärke 1.5, 3.5, 4.4 und 16 pdpt und 10 Versuche mit einem Prisma von 8.3 pdpt. In allen Versuchen wurde die Entwicklung der r. W., d. h. die Krümmungsabnahme in pdpt zu 7 konstanten Ablesungszeiten (2.5, 7.5, 15, 25, 35, 45 und 55 min) ermittelt.

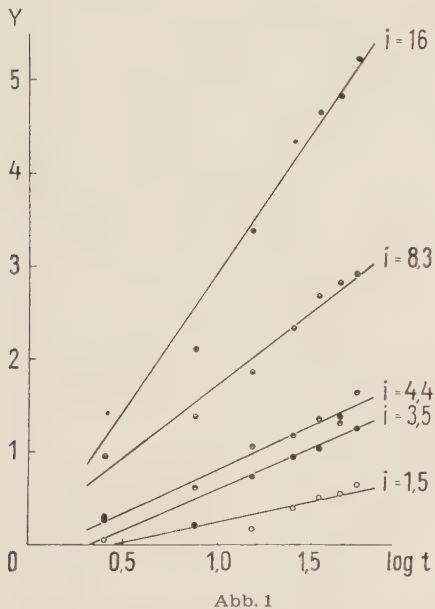


Abb. 1

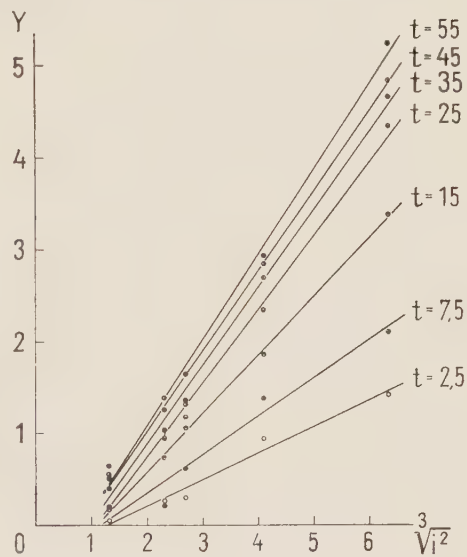


Abb. 2

Abb. 1. Abhängigkeit des Reizerfolges von der Reizzeit für verschiedene Reizstärken. Abszisse: Logarithmus der Zeit (in min), während welcher ein Prisma vorgeschaltet wurde. Ordinate: Krümmungsabnahme des Reizmusters (in pdpt). Die eingezeichneten Geraden sind die berechneten „Zeit-Regressionslinien“ für fünf verschieden starke Prismen.

Abb. 2. Abhängigkeit des Reizerfolges von der Reizstärke für verschiedene Reizzeiten. Abszisse: Stärke des vorgeschalteten Prismas (in pdpt) zur $\sqrt[3]{i}$ Potenz. Ordinate: Krümmungsabnahme des Reizmusters (in pdpt). Die eingezeichneten Geraden sind die berechneten „Intensitäts-Regressionslinien“ für sieben verschiedene Reizzeiten.

Die Ergebnisse sind in Abb. 1 und 2 graphisch dargestellt. Folgende allgemeine Aussagen lassen sich bereits bei Betrachtung der Schaubilder machen:

1. Der Reizerfolg Y (d. i. die Krümmungsabnahme gemessen in pdpt) nimmt zu mit der Reizstärke (i = Stärke des verzerrenden Prismas) und der Reizzeit (t).

2. Die Zunahme ist annähernd linear, wenn Y gegen $\log t$ bzw. gegen $\sqrt[3]{i}$ aufgetragen wird, d. h. es bestehen die Funktionen

$$Y = A + B \sqrt[3]{i^2} \quad (1)$$

wobei A und B Konstante sind, die in funktioneller Abhängigkeit von der Reizzeit (t) stehen bzw.

$$Y = a + b \log t \quad (\text{für } 0 < t < 60) \quad (2)$$

wobei die Konstanten a und b von der Reizintensität i abhängen.

Aus der Gleichung (2) für die Zeit-Regressionslinien folgt, daß — bei unbegrenztem Anwachsen von t — Y keinem endlichen Grenzwert zustrebt. Erfahrungsgemäß jedoch (s. unten S. 375) wird ein durch ein Prisma der Stärke i gekrümmtes Reizmuster nicht vollkommen kompensiert, d. h. es erscheint auch nach beliebig langem Tragen immer noch gekrümmt; der Reizerfolg Y erreicht somit maximal immer nur einen bestimmten Wert $i_k < i$. Als zahlmäßiges Beispiel seien die Werte von Y in Prozent von i (Stärke des vorgeschalteten Prismas 8,3 pdpt) nach bestimmten Reizzeiten t angeführt:

$$t = 25 \text{ min: } 30 \%$$

$$t = 35 \text{ min: } 35 \%$$

$$t = 60 \text{ min: } 36 \%$$

Im Allgemeinen kann demnach die logarithmische Funktion (2) außerhalb des untersuchten Bereiches, d. i. ab einem Werte von $t > 60$ nicht mehr zu Recht bestehen und ist dann durch eine andere vermutlich hyperbolische Funktion mit der Asymptote $Y = i_k$ zu ersetzen.

3. Innerhalb des untersuchten Bereiches von t ist die Zunahme von Y pro Reizzeit umso größer, je größer i ist; ebenso wächst die Funktion von Y pro Reizstärke mit zunehmenden t .

Dies bedeutet mathematisch ausgedrückt, daß der erste Differentialquotient bei partiellem Differenzieren der Funktion $Y = f(t, i)$ nach t mit zunehmendem i , bzw. bei partiellem Differenzieren nach i mit zunehmendem t größer wird.

Zur genaueren Untersuchung dieser Verhältnisse sowie zur Prüfung der Signifikanz der Versuchsergebnisse wurden diese einer statistischen Analyse (im Institut aufliegend) unterworfen. Sie ergab: Der Reizeffekt Y als Funktion von i und t folgt der allgemeinen Gleichung

$$Y = a + b_1 \log t + b_2 \sqrt[3]{i^2} + b_3 \sqrt[3]{i^2} \log t \quad (3)$$

Für den untersuchten Bereich ergibt sich — wenn t in min, i und Y in pdpt gemessen werden — Y mit:

$$Y = -0,25 - 0,338 \log t + 0,054 \sqrt[3]{i^2} + 0,505 \sqrt[3]{i^2} \log t \quad (4)$$

Nach dieser Gleichung lassen sich zwei Größen errechnen, die von besonderem Interesse sind, nämlich die Schwellenwerte für Reizzeit und Reizstärke. Sie ergeben sich wenn $Y = 0$ gesetzt wird mit $t_0 = 47 \text{ sec}$, bzw. $i_0 = 0,55 \text{ pdpt}$. Dies besagt, daß ein beliebig starkes Prisma mindestens 47 sec vorgeschaltet werden muß, um zur Ausbildung einer veränderten r. W. zu führen und andererseits ein Prisma von weniger als

0,55 pdpt auch bei noch so langem Tragen die r. W. nicht verändert. Dies steht in guter Übereinstimmung damit, daß bei den vor jedem Versuch durchgeführten Kontrollen, die Nullwerte in aufeinanderfolgenden Bestimmungen durchschnittliche Schwankungen von $\pm 0,5$ pdpt aufwiesen; ebenso lag der mittlere Versuchsfehler bei 0,4 pdpt. Es kann daher angenommen werden, daß Verzerrungen des Reizmusters in dieser Größenordnung wahrnehmungsmäßig nicht mehr erfaßbar sind und folglich auch nicht zur Entwicklung einer veränderten r. W. führen.

Neurophysiologische Grundlagen der Wahrnehmungsmodulation

Die Veränderung einer räumlichen Wahrnehmung in dem Sinn, daß Gerade gekrümmt und gekrümmte Konturen gerade gesehen werden, ist gleichbedeutend mit der Entwicklung eines neuen Bezugssystems zwischen Zentralanteilen des Sehorgans und dem Außenraum. Dies kommt eindeutig in dem experimentellen Befund zum Ausdruck, daß ein in einem Auge linear eingepprägtes Nachbild nach Reizmustereinwirkung im Gegenauge gekrümmt gesehen wird. Dieser Versuch beweist auch, daß es sich um ein rein zentrales, d. i. kortikales Geschehen handelt, an dem die Aktivität beider Hemisphären beteiligt ist, also vor allem die der areae 18 beiderseits. Denn mittels Neuronographie am Schimpansenhirn wurde festgestellt, daß nur diese areae beider Hemisphären miteinander in Verbindung stehen. Demnach kommt den areae 17 als kortikale Projektionsfelder nur die Funktion einer „zentralen Retina“ zu, d. h. diese bilden nur das Eingangssystem in das kortikale Synapsenlager überhaupt. Andererseits ist es heute experimentell sichergestellt, daß eine Wahrnehmung niemals direkt an die Aktivität eines kortikalen Projektionsfeldes geknüpft ist, sondern an die eines großen Systems von Funktionskreisen. Zu diesem zählen nicht nur weite Gebiete des Cortex, sondern auch tiefer gelegene Anteile wie — z. B. für Tastwahrnehmungen — die Projektions-, Assoziations- und retikulären Kerne des Thalamus und schließlich auch die bulboretikulären Kerne (*Jasper*). Letztere üben allerdings nur eine unspezifische Weckwirkung auf das gesamte Großhirn aus. Was die kortikalen Anteile des Wahrnehmungssystems betrifft, so gehören hierzu in erster Linie die sogenannten Ausarbeitungsareale (*elaborative areae*), d. s. für optische Wahrnehmungen die areae 18 und 19, in welchen die Erregungsmuster der optischen Projektionsfelder, also der areae 17 in Zusammenarbeit mit dieser weiter ausgearbeitet und schon zu einer ersten Integrationsstufe zusammengefaßt werden. Diese erste Stufe betrifft m. E. die Integration nach Raum und Zeit. Denn das retinale physikalische Bild eines Sehdinges wird schließlich und endlich in ein räumlich-zeitliches Erregungsmuster der areae 17 transformiert. Was die räumlichen Verhältnisse betrifft, so steht dieses Muster zum retinalen Bild in einer bestimmten Korrelation; hinsichtlich der zeitlichen Verhältnisse gilt nach elektrophysiologischen Versuchsergebnissen, daß dieses Muster sich aus Orten höchster, aber ständig wechselnder Aktivität zusammensetzt. Wahrgenommen werden aber niemals diese distinkten Orte neuraler Aktivität, sondern nur ihre Gesamtanordnung. Ist doch jedes Sehding wahrnehmungs-

mäßig ein Kontinuum, das Sinnessystem Auge arbeitet aber immer — auch in seinen kortikalen Anteilen — nach dem Prinzip eines Rasters, d. h. es liefert von einem Sehding gewissermaßen nur eine „Lochkarte“ mit vielen Marken. Wahrgenommen werden aber nicht die einzelnen Marken und deren zeitlich wechselnde Aktivität, sondern nur deren Gesamtanordnung. Hierin besteht die erste Stufe einer sensorischen Integration über Raum und Zeit. Dieser Integration liegt eine gegenseitige Zusammenarbeit der areae 18 und 19 mit den areae 17 zugrunde. Weite kortikale Gebiete sind es endlich, vor allem solche des Temporal-, Parietal-, aber auch solche des Frontal-Hirnes (correlative areae), in welchen unter Zusammenspiel mit den elaborativen areae eine weitere Ausarbeitung im Sinne einer weiteren, d. h. höheren u. zw. Gesamtintegration stattfindet.

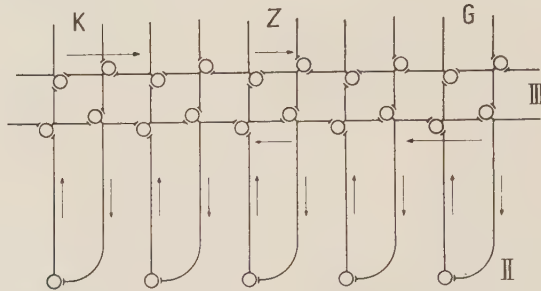


Abb. 3. Schema kortikaler Funktionskreise. (Näheres s. Text.)

Wesentlich ist, daß diese Gesamtintegration auch das Zusammenspiel mit den bezüglichen areae anderer Sinnesorgane betrifft. Denn jede räumliche Wahrnehmung, sei es das Erkennen von einfachen Konturen oder zwei und dreidimensionaler Objekte des Außenraumes, ist auch haptisch, d. h. über die Druckrezeptoren der Haut sowie kinästhetisch, d. h. über Rezeptoren der Tiefensensibilität möglich. Dies beweist das Erkennen von Buchstaben und geometrischen Figuren auf optischen, haptischen und kinästhetischen Wege. Diese Gesamtintegration als höchste Stufe unterscheidet sich aber wesentlich von der ersten Integrationsstufe. Denn die Wahrnehmung ist nicht geknüpft an die Erregung bestimmter Neuronengruppen im kortikalen Neuronengitter: Wird doch ein Buchstabe z. B. auch erkannt unabhängig von seiner räumlichen Orientierung. Es besteht also hier keine „Topik“ mehr, d. h. hier sind nicht mehr bestimmte räumliche Lagewerte an die Aktivität bestimmter Neuronengruppen geknüpft, wie das experimentell nachweisbar (Reizversuche am Menschen) für die areae 18 und 19 und selbstverständlich auch für die Projektionsfelder gilt. Diese Topik bildet ja die Grundlage für die räumliche Anordnung der Sehdinge im Gesichts- bzw. Blickfeld. Demnach bedeutet die Entwicklung einer anderen r. W., also die eines neuen Bezugssystems zwischen Sinnesorgan und Außenraum eine Änderung der bestehenden bzw. die Entwicklung einer neuen Topik.

Abb. 3 möge modellmäßig die neurophysiologischen Begebenheiten im Prinzip veranschaulichen. Die einzelnen Neurone in II symbolisieren die

Verbindungsneurone der areae 18 und 19 mit den correlativen areae III (Neuronengitter in der Darstellung nach Eccles). Das rechte äußere Neuronenlager G tritt in Erregung bei Darbietung bzw. Wahrnehmung einer Geraden, das linke äußere K bei der einer gekrümmten Linie. Die aus III zu II absteigenden Neurone veranschaulichen den geschlossenen Funktionskreis, der für jede Neuronengruppe gilt. Das im Moment der Prismenvorschaltung also mit Reizbeginn von II einlaufende Erregungsmuster ist für III ein „nicht Gebahntes“ (ein Unwahrscheinliches). Gebahnt (wahrscheinlich) sind die Erregungsmuster, die einer „Geraden“ entsprechen. Diese sind in III sozusagen verankert und dementsprechend gebahnt, da sie auch haptisch und kinästhetisch also von 3 Sinnessystemen her vermittelt werden u. zw. bei beliebiger Raumorientierung. Zudem ist eine Gerade 1. die primäre zeitlich-räumliche Integrationsstufe in allen Systemen, 2. ist sie das Bezugssystem der Abweichung nach allen Richtungen; nach der Häufigkeitsverteilung heben sich auch beliebige räumliche Abweichungen nach allen Richtungen von einer Geraden aus auf; 3. ist die Gerade das primäre Bezugssystem bei Lokalisation bewegter Objekte. Durch sie wird die Bewegungsrichtung festgelegt, umsomehr, je rascher die Bewegung erfolgt. Das der prismatischen Verzerrung des Reizmusters entsprechende von II her einlaufende Erregungsmuster wirkt also in III als Reiz i mit dem Effekt, die Erregungen in das Neuronenlager G über Zwischenneurone in III einzuleiten. Andererseits wirken, da die gesamte III-Sphäre in Dauererregung ist und III und II geschlossene Funktionskreise bilden müssen, Erregungen von III auf II zurück, d. h. der Reizeffekt besteht auch in der Tendenz, Erregungen von G über Zwischenneurone nach K zu leiten. Diese Erregungsumleitung nach zwei entgegengesetzten Richtungen begegnet — da die Erregungen nicht gebahnt sind — Synapsenwiderständen, die erst nach einer bestimmten Reizzeit t überwunden werden. Nach dieser Zeit laufen dann die Erregungen in eine Zwischenneuronengruppe (Z) im kortikalen Gitter ein, in welchem sie ins Gleichgewicht treten und einen endgültigen Funktionskreis zwischen II und III herstellen. Mit diesem Zeitmoment ist nicht nur die Entwicklung der r. W. abgeschlossen, sondern zugleich auch die Entwicklung einer neuen Topik beendet. In der Zwischenzeit, d. i. während der Zeit der Krümmungsabnahme des Reizmusters einlaufende Erregungen bilden in den K benachbarten Anteilen der areae III temporäre Funktionskreise, welche jedoch kein Erregungsgleichgewicht zwischen II und III herstellen und die fortschreitend weniger distant von G abliegen. Nach diesen hypothetischen Überlegungen ist eine volle Kompensation des verzerrenden Prismas, also ein Geradesehen des gekrümmten Reizmusters nicht möglich, die Krümmungsabnahme kann bestenfalls bis zu 50 % erfolgen. Dies ist tatsächlich der Fall; auch bei monatelangem Tragen eines Prismas ist die Kompensation der Bildkrümmung niemals vollständig (vgl. auch die oben S. 372 angegebenen Werte der Krümmungsabnahme). Gegenteilige Angaben von ophthalmologischer Seite (s. Schubert 1955) beruhen lediglich auf vagen Aussagen von Patienten; eine exakte Prüfung ergibt immer eine bestehende Restkrümmung. In dieser

Tatsache ist schon ein Beweis für die prinzipielle Richtigkeit der eben ausgeführten neurophysiologischen Verhältnisse gegeben. Weiterhin kann experimentell bewiesen werden, daß eigentlich niemals die Tendenz besteht, die Bildkrümmung vollständig zu kompensieren, sondern lediglich die Tendenz der Herstellung eines neuen Erregungsgleichgewichtes in den Funktionskreisen zwischen II und III: Wird das Reizmuster mit einem Prisma von 8,3 pdpt hergestellt und nach 60 Min. Reizzeit eine Krümmungsabnahme von 2,5 pdpt erreicht, so wird mit einem Prisma von 2,5 pdpt nur temporär „gerade“ gesehen; nach ca. 15 Min. tritt eine Krümmungsabnahme auf, welche dem schwachen Prisma bei langem Tragen desselben entspricht. Es hat sich demnach dem neuen Reizmuster entsprechend ein neues Erregungsgleichgewicht zwischen III und II hergestellt, wobei die Geschwindigkeit der Herstellung beweist, daß durch das „starke“ Reizmuster von 8,3 pdpt die Synapsen der Zwischenneurone zwischen G und K bereits durchgängig gemacht wurden. Derartige Versuchsergebnisse erweisen wiederum, daß keine Statik der Erregungsverhältnisse vorliegt, sondern sie sind von dynamischem Charakter, d. h. es besteht immer die Tendenz der Herstellung von Erregungsgleichgewichten.

Wie hervorgehoben ist zur Bildung endgültiger Funktionskreise zwischen II und III die Überwindung von Synapsenwiderständen erforderlich. Das Maß hierfür ist Y (Krümmungsabnahme in pdpt gemessen), welche Größe nach der Gleichung (3) sowohl von i wie von t abhängt. Für i ist das neurophysiologische Äquivalent der Abstand von G und K; je distanter diese beiden Neuronengruppen abliegen (je gekrümmter das Reizmuster) desto weniger angepaßt (weniger wahrscheinlich) ist das von II einlaufende Erregungsmuster für III; hierin liegt auch der statistisch gesicherte Synergismus zwischen i und t begründet.

Das Experiment bestätigt also am Menschen das Bestehen von Funktionskreisen zwischen kortikalen und zwar sensorischen Feldern höherer Ordnung im Sinne einer gegenseitigen Ausarbeitung von Erregungsmustern. Bei der hier eingehend verfolgten Umwandlung einer räumlich-optischen Wahrnehmung handelt es sich also nicht um ein Phänomen der Adaptation etwa in Analogie zur farbigen Umstimmung usw. Dies geht auch daraus hervor, daß wohl ein gekrümmtes Reizmuster „begradigt“ wird, jedoch niemals das umgekehrte Phänomen eintritt, nämlich ein lineares Reizmuster bei alleiniger Darbietung über die Zeit gekrümmt erscheint.

Analoge Modulationen bestehen auch auf dem Gebiete des Raumsinnes der Haut. Wird z. B. an der Rückenhaut wiederholt ein Druckreiz in Form eines Kreisbogens gesetzt, dann löst nach einer bestimmten Reizzeit ein geradliniger Reiz in der Umgebung die Wahrnehmung einer entgegengesetzten Krümmung aus, wie die Aufzeichnung seitens der Vp. mit geschlossenen Augen und hängendem Arm (zwecks Ausschaltung der Schwerkraftwirkung) beweist. Dabei gelten die gleichen Gesetzmäßigkeiten wie sie für die Modulation der optischen-räumlichen Wahrnehmung abgeleitet wurden, ein Beweis dafür, daß die bezügl. Funktionskreise ineinander übergehen müssen.

Zusammenfassung

Die durch Vorschalten verzerrender Prismen ausgelöste Modulation räumlich-optischer Wahrnehmungen wurde hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von der Stärke des Prismas (i) und der Zeit (t) während welcher dasselbe getragen wird, untersucht. Ergebnisse: Der Reizerfolg (Y = Entwicklungsgrad der Modulation gemessen als Krümmungsabnahme in $pdpt$) steht in funktionellem Zusammenhang mit der Reizzeit (t in min) und der Reizstärke (i in $pdpt$) wobei zwischen beiden Größen eine positive Wechselwirkung im Sinne eines Synergismus vorliegt; die bezügliche Gleichung wurde ermittelt. Die neurophysiologischen Grundlagen der Modulation bestehen in neuen Erregungsgleichgewichten in Funktionskreisen zwischen rein optischen kortikalen Assoziationsfeldern und den höchsten Assoziations-Areale für jede Art räumlicher Wahrnehmung (optisch, haptisch und kinästhetisch). Der auslösende Reizfaktor für das neue Zusammenspiel dieser kortikalen Areale ist darin gegeben, daß die nach prismatischer Bilddistorsion von den optischen Arealen her einlaufenden Erregungsmuster den gebahnten Erregungsmustern in den höchsten Assoziations-Areale nicht adäquat sind.

Summary

Modulations of spatial perception, elicited in human subjects by wearing distorting prisms, were investigated and a positive interaction was encountered between the factors of time and intensity, i.e. duration of wearing prisms and strength of prisms. The neuro-physiological basis of these modulations is visualized in the establishment of new excitation equilibria in functional circuits between the purely optical and the highest cortical association areas for any kind of spatial perception.

Résumé

On a étudié sur l'homme la modification de la perception spatiale provoquée par le port de prismes déformants et on a constaté une action réciproque positive entre le facteur temps et le facteur intensité (durée du port de prismes et force des prismes). Comme base neurophysiologique de cette modification on doit supposer qu'une formation de nouveaux équilibres d'excitation se produit dans les liaisons entre les domaines d'association purement optiques et les domaines d'associations corticales supérieures, et cela pour chaque espèce de perception spatiale.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen
(Vorstand: Prof. Dr. O. F. Ranke)*

Ein zweistufiger Transistoren-Gleichstromverstärker *)

Von W. D. Keidel

Mit 7 Abbildungen

Eingegangen am 4. Februar 1956

Die Verwendung von Halbleitern besonderer Bauart, der sogenannten „Transistoren“ in der physiologischen Meßtechnik als Verstärkerelemente scheiterte bisher an dem zu großen Rauschpegel der Kristalle, an ihrer sehr starken Temperaturabhängigkeit und vor allem an der großen Schwankungsbreite der Güte der im Handel erhältlichen Einzelexemplare. Inzwischen ist die Transistorenfertigung industriell in einem solchen Maße auch in Deutschland weiterentwickelt worden, daß die Frage ihrer Verwendbarkeit in der Physiologie diskutabel geworden ist. Dies gilt besonders, seit die sogenannten „Spitzentransistoren“ durch die „Flächentransistoren“ abgelöst worden sind. Dementsprechend wird im folgenden das Baumuster eines mit Transistoren bestückten Gleichstromverstärkers beschrieben, der sich bei uns seit etwa einem halben Jahr praktisch bewährt hat.

1. Arbeitsweise des Transistors

a) Halbleiterverhalten

Da es sich bei dem neuartigen Halbleiterelement um ein relativ junges Bauelement in der Verstärkertechnik handelt, darf zuerst kurz auf die Arbeitsweise des Transistors eingegangen werden. Es handelt sich beim Transistor um einen Halbleiter der vierwertigen Reihe des Periodischen Systems der Elemente. Praktische Bedeutung haben bisher aus der ganzen Reihe nur das *Germanium* und (für Dioden) das *Silizium* erlangt. Während diese beiden Ausgangssubstanzen schon längere Zeit als Gleichrichter Verwendung finden, gelang die Einführung einer Steuerelektrode und damit die Entwicklung zum Transistor *Bardeen* und *Brattain* erst 1948, sowie in etwas anderer Anordnung *Shockley* 1952. Die historische

* Das Gerät wurde auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft 1955 in Graz demonstriert. — Die Arbeit wurde unter Verwendung von Mitteln der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Entwicklung führte dabei vom Kristalldetektor (F. Braun 1874) über den Siliziumdetektor und den Germaniumrichtleiter zum Transistor. Hierfür war aber neben der Einführung einer Steuerelektrode von entscheidender Bedeutung die Entdeckung, daß die Leitfähigkeit des Germaniums ganz erheblich verbessert werden kann durch künstlichen Zusatz anderer Spurenelemente: In das Kristallgefüge anstelle eines Germaniumatoms eingebaut werden können entweder drei- oder fünfwertige Elemente. Zusätze von dreiwertigen Elementen, besonders von Aluminium, Indium oder Gallium in Konzentrationen von 10^{-7} , so daß also auf 10^{22} Germaniumatome im Kubikzentimeter 10^{15} Fremdatome treffen, werden „Akzeptoren“ genannt. Sie werden so ins Kristallgitter eingebaut, daß dessen neutraler Gleichgewichtszustand aufgehoben und der Kristall ionisiert wird:

„Dreiwertige Elemente, wie z. B. Indium, bringen für die Bindung im Gitter ein Valenzelektron zu wenig mit. Die verbleibende Lücke kann durch ein Elektron aus einer Nachbarbindung leicht ausgefüllt werden. Es entsteht so ein positives Loch, das sich ... durch das Gitter bewegen kann und an der Störstelle bleibt ein ionisierter Akzeptor mit negativer Ladung zurück. Dies ergibt die Mangel- oder p-Leitung (p, weil positive Ladungsträger die Leitfähigkeit verursachen).“ (J. Dosse¹⁾).

In ähnlicher Weise können auch Spurenverunreinigungen durch fünfwertige Atome, hier insbesondere durch Antimon und Arsen künstlich erzeugt werden, ebenfalls in Konzentrationen von 10^{-7} . Derartige fünfwertige Elemente heißen „Donatoren“, der zugehörige Leitungstyp wird mit Überschuß- oder n-Leitung bezeichnet, weil die zusätzliche Leitungsfähigkeit durch negative Ladungsträger verursacht wird. Die Abtrennungsarbeit für das überschüssige fünfte Elektron ist viel kleiner (0,05 Volt) als der zum Aufbrechen einer normalen Gitterbindung erforderliche Energieaufwand (0,7 Volt). Kombiniert man die beiden so gewonnenen verunreinigten Germaniumarten, so entstehen Systeme in der räumlichen Reihenfolge n-Germanium — p-Germanium — n-Germanium, die sogenannten npn- und ganz analog die pnp-Flächentransistoren. An diesen Grenzflächen entwickeln sich im elektrischen Feld Potentialstufen. Sie eignen sich daher besonders gut zur Steuerung der Kristalleitfähigkeit und wirken dabei in vielem ähnlich wie punktförmig außen auf den Kristall aufgesetzte Metallelektroden ohne jedoch deren große mechanische Empfindlichkeit zu besitzen.

b) Temperaturabhängigkeit

Bei Zimmertemperatur sind praktisch sämtliche Fremdatome ionisiert, stehen also als Ladungsträger quantitativ zur Verfügung. Infolgedessen ist diese „Fremd“-Leitfähigkeit bei 20°C praktisch nicht mehr von der Temperatur abhängig. Sie ist aber nicht die einzige Leitfähigkeit des Kristalls. Vielmehr ist ein Transport von Ladungen auch möglich über die sogenannte „Eigenleitfähigkeit“ des Halbleiters. Beim Nullpunkt der absoluten Temperatur ist in einem ungestörten Germaniumgitter (kubisch, wie Diamant) die Eigenleitfähigkeit Null. Dann ist also auch der Halb-

leiter ein Isolator. Führt man Wärmeenergie zu, so werden durch die Temperatursteigerung einzelne Elektronen aus ihrer Bindung gelöst („Verdampfen des Elektronengases“). Hierdurch wird der Kristall leitfähig. Dabei wächst die Zahl der im Mittel freien Elektronen nach einem Exponentialgesetz mit der Temperatur. Unter der Einwirkung eines elektrischen Feldes wandern die freien Elektronen in der einen Richtung (zur Anode) und die entsprechenden Bindungslücken im Kristall (die „Löcher“, daher „Lochleitfähigkeit“) in der anderen Richtung (zur Kathode), als ob positive Elektronen vorhanden wären. In Wirklichkeit bricht an einer Stelle im Kristall eine Bindung auf („Ionisation“), das nun freie Elektron wandert im Feld und schließt an anderer Stelle wieder eine Bindungslücke („Rekombination“). Hierfür hat W. Shockley², Seite 14 ein Modellbeispiel beigebracht: Man stelle sich eine Garage vor, die durch eine Reihe von Wagen vollständig besetzt ist. Nimmt man aus dieser Reihe einen Wagen heraus, so wandert das entstandene Loch genau umgekehrt wie die aufrückenden Wagen. Diese Lochwanderung entgegen der Fahrtrichtung kann man auch gut bei der Ausfahrt aus einem Autofährschiff beobachten, wenn der erste Wagen ausgefahren ist. Noch anschaulicher ist das Beispiel der Wasserwaage: Die Luftblase (das Wasserloch) bewegt sich bei Neigung der Waage entgegengesetzt wie die Wasserteilchen. Diese Form der Leitfähigkeit des Transistors ist somit stark temperaturabhängig. Sie gehorcht einer Gesetzmäßigkeit die formal dem Massenwirkungsgesetz entspricht, wonach das Produkt aus der Konzentration der Elektronen (n) und der Löcher (p) nur von der Temperatur abhängig und daher bei vorgegebener Temperatur konstant ist, also

$$(n) \cdot (p) = k_T$$

k_T ist für Zimmertemperatur $= 10^{26} \cdot \text{cm}^{-6}$. Der spezifische Widerstand des reinen Germaniums beträgt bei Zimmertemperatur etwa 60 Ohm.cm. Durch Zusatz eines Spurenelementes sinkt er auf etwa 1 Ohm.cm ab (p-Germanium; Zahlen nach R. Rost³). — Nach diesen Überlegungen wird die experimentell beobachtete Temperaturabhängigkeit der Leitfähigkeit des Germaniums gut verständlich und zugleich die Möglichkeit sichtbar, sie dadurch zu verringern, daß der Anteil der Fremdleitfähigkeit (beim Flächentransistor) vergrößert wird.

c) Rauschen

Als weitere wichtige Konsequenz der Elektronengastheorie der Leitfähigkeit des Germaniums ergibt sich wegen der statistischen Verteilung der Zusammenstöße der Elektronen bei einer an den Kristall angelegten Potentialdifferenz und der streuenden freien Weglänge der Elektronen die bekannte Eigenschaft des Kristallrauschens. Hierzu zunächst Zahlen:

„Die Rauschspannungen haben bei Flächentransistoren die Größe von etwa 0,05 Mikrovolt, bzw. 5 Mikrovolt bei 1000 Hz und der Bandbreite 1 Hz. Sie sind nicht wie das thermische Widerstandsrauschen nur von der Breite des Frequenzbandes abhängig, sondern auch vom Absolutwert der Frequenz. Die Rauschspannung fällt bei steigender Frequenz etwa proportional $1/\sqrt{f}$.

Das Quadrat der Rauschspannung, die Rauschleistung ist demnach proportional $\Delta f/f$, so daß z.B. in jeder Oktave die gleiche Rauschleistung erzeugt wird.“ Und zur Nomenklatur:

„Zur Kennzeichnung der Rauscheigenschaften des Transistors ist es zweckmäßiger, den Rauschfaktor F einzuführen. Er ist definiert als das Verhältnis der durch die Leistungsverstärkung dividierten Rauschleistung am Ausgang des Transistors zu der vom Quellwiderstand erzeugten thermischen Rauschleistung. Der Rauschfaktor sagt also aus, wievielmals mehr der Transistor rauscht als das entsprechende Netzwerk von Widerständen. F wird ebenfalls angegeben bei 1000 Hz und 1 Hz Bandbreite. Flächentransistoren haben heute einen Rauschfaktor, der kleiner als 20 dB ist.“ Der Wert des Rauschfaktors hängt von der Größe des Quellwiderstandes ab, doch kann bei nicht zu großer Fehlanpassung die hierdurch bedingte Vergrößerung des Rauschfaktors vernachlässigt werden (nach C. Starke⁴ zitiert).

Die Ursache des Rauschens liegt also in der Hauptsache in der statistischen Verteilung des Elektronengases und in der Bewegung der freien Elektronen im Kristallgefüge begründet. Die mittlere freie Weglänge des Elektrons läßt sich nach folgenden Überlegungen bestimmen: Man kennt die Abstände der einzelnen Germaniumatome im Kristall und kann daraus die Wahrscheinlichkeit von Zusammenstößen berechnen, wenn man ihre Gesamtzahl und mittlere Geschwindigkeit kennt. Hieraus erhält man eine mittlere freie Weglänge bei Zimmertemperatur von 10^{-5} cm. Die Geschwindigkeit ergibt sich aus der temperaturabhängigen Elektronenenergie $E = \frac{1}{2} \cdot mv^2$ über $v = \sqrt{2E/m}$ mit der bekannten Elektronenmasse zu $v = 10^7$ cm/sec. Das sind also rund 100 km/sec bei Zimmertemperatur. Aus beiden Größen kann man die Zeit bestimmen, die durchschnittlich zwischen zwei Zusammenstößen vergeht. Sie beträgt unter den genannten Bedingungen 10^{-12} sec. Der thermischen Bewegung des Elektrons entspricht eine elektrische Beschleunigungsspannung von 0,026 Volt (bei 20° C). Der Transistor zeigt bei Fehlanpassung ein stärkeres Rauschen, da sich bei zu großem Eingangswiderstand dessen Widerstandsrauschen addiert. Durch den gleichzeitig absinkenden Verstärkungsfaktor wird der Signal-Rauschabstand weiter vermindert. Daher ist beim praktischen Transistorenbetrieb möglichst genau auf Einhaltung des an den Quellwiderstand angepaßten Eingangswiderstandes zu achten.

d) Verstärkerwirkung des Transistors

Die Arbeitsweise eines Germaniumelementes als Verstärker kann man sich etwa in der folgenden Weise vorstellen: Wir betrachten einen Punkttransistor in Basisschaltung (Basis geerdet), der von L. B. Valdes⁵ besonders genau untersucht worden ist. Das verwendete Schaltbild des Transistors zeigt Abbildung 1.

Auf ein (verunreinigtes) Germaniumstück vom „n“-Typ sind zwei Metallspitzen im gegenseitigen Abstand von $50 \cdot 10^{-3}$ mm aufgesetzt. Die Grundfläche des Kristalls ist geerdet. Zuerst wird nun an die rechte Spitze über einen Arbeitswiderstand R_L eine Spannung von etwa 10 Volt angelegt und zwar so, daß an dieser rechten oberen Elektrode, dem Collector der negative Pol der Collectorspannungsquelle liegt. Der positive Pol

dieser Batterie wird geerdet. Damit ist der Collectorstromkreis geschlossen. Es möge ein Strom von 1 mA fließen. Wird nunmehr ein zweiter Stromkreis (1) so geschaltet, daß eine zweite Batterie (0,5 V) mit ihrem Minuspol an Erde, also an der Basis des Kristalls liegt und der Pluspol über einen Eingangswiderstand R_E an die linke obere Elektrode, die zweite aufgesetzte Metallspitze, den Emitter geführt wird, so wird der Collectorstromkreis von diesem Emitterstrom (1 mA) beeinflusst. Valdes konnte zeigen, daß sich in unmittelbarer Nachbarschaft der (positiven) Emitterspitze das „n“-Germanium in positiv geladenes „p“-Germanium

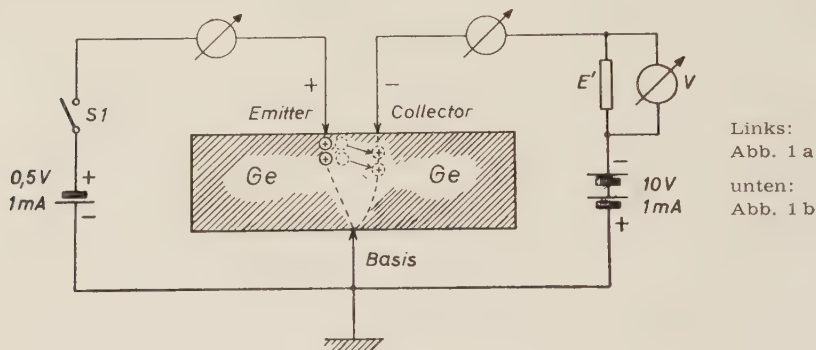


Abb. 1 a und b. Arbeitsweise des Punktttransistors als Verstärker. Basis geerdet (symbolisches Schaltbild unteres Bild). Im oberen Bild ist schematisch gezeigt, wie die (positiven) „Defektelektronen“ vom Emitter aus zum Collector wandern. Dort saugen sie vermehrt Elektronen an, erhöhen also den Collectorstrom (maximal um den Betrag des Emitterstromes). Diese Stromzunahme verursacht im Ausgangswiderstand R_L einen verstärkten Spannungsabfall, da $R_L > R_E$. Ausführliche Beschreibung im Text (unteres Bild nach Rost).

umwandelt. Diese Umwandlung betrifft bei einer bestimmten Stromstärke ein Kristallstück von $2 \cdot 10^{-2}$ cm im Durchmesser und $1,7 \cdot 10^{-3}$ cm Tiefe. Diese p-Schicht ist also, da der Germaniumatomabstand etwa 10^{-8} cm beträgt, etwa 10^5 Kristallebenen dick. Da der Kristall unter dem (negativen) Collector n-Germanium bleibt, stellt also die Oberfläche des Punktttransistors unter den Metallspitzen einen (unvollkommenen) n-p-n-Flächentransistor dar, der im Prinzip gleichartig arbeitet: Der positive Emitter bindet im Kristall negative Ladungen, saugt also Elektronen an. Es bleiben Löcher im Kristallgefüge übrig, die (positiven) „Defektelektronen“, die nun ihrerseits nach dem schon beschriebenen Modus der „Lochleitfähigkeit“ vom Emitter weg in den Kristall hinein „diffundieren“, also umgekehrt wie die Elektronen wandern. Bei dem sehr kleinen Abstand zwischen Collector und Emitter und bei der kleinen Masse der Elektronen, die die Löcher wieder auffüllen, gelangen die „Defektelektro-

nen“ rasch in den Bereich des (negativen) Collectors und saugen dort vermehrt negative Ladungen an, als ob das Collector-Basispotential vergrößert worden wäre. Sie verbessern damit die Leitfähigkeit des im Collectorstromkreis liegenden Kristallteils, erhöhen also den Strom in diesem Kristallstück. Da auf der Collectorseite eine höhere Speisespannung und ein größerer Außenwiderstand liegt ($R_L > R_E$), wird auf diese Weise ein verstärkter Spannungsabfall an R_L entstehen gegenüber dem Spannungsabfall an R_E , welcher der Stromänderung im Emittterkreis entsprach. Dasselbe gilt für Generatorstromänderungen (Symbol im Kreis), die dem Emittterkreis von außen zugeführt werden. Diese Spannungsverstärkung ist an die Eigenschaft des Kristalls geknüpft, für die Elektronenleitung in der einen Flußrichtung einen geringen (Durchlaßrichtung), in der anderen einen großen (Sperrichtung) Widerstand bei verschiedenen großen Elektrodenflächen darzustellen⁴, eine Eigenschaft, die ja als Gleichrichterwirkung in Germaniumdioden ausgenutzt wird. Bei unserer Schaltung ist die Sperrichtung Collector—Basis, die also relativ hochohmig ist, die Durchlaßrichtung von der Basis zum Emittter, die also relativ niederohmig ist. Daher ist aus Anpassungsgründen $R_L > R_E$ gewählt worden und daher wird für den gleichen Strom von 1 mA im Collectorkreis eine Spannung von 10 V, im Emittterkreis von 0,5 V benötigt. Die Spannungsverstärkung kann hier also maximal 10/0,5 fach werden. Bei dieser Schaltung mit geerdeter Basis ist also die Spannungsverstärkung besonders groß. Sie kann bei hohen Collectorspannungen bis zum Faktor 40 ansteigen. Dagegen ist hier die Stromverstärkung gering mit einem Maximalwert von etwa 2 fach beim Flächentransistor. Beim Punkttransistor kann sie nicht größer als 1 werden. Das Verhältnis Spannungs- zu Stromverstärkung ist nicht einfach nach dem Ohmschen Gesetz aus der Größe der Außenwiderstände zu errechnen, sondern hängt zusätzlich in komplizierter Weise von der Änderung des Innenwiderstandes des Kristalls in beiden Flußrichtungen ab. Zahlenwerte lassen sich hierfür aus der Vierpoltheorie des Transistors⁴⁻⁸ gewinnen.

Praktisch hat sich gezeigt, daß dann, wenn man hohe Stromverstärkungen bei nur geringer Spannungsverstärkung erzielen will, die Schaltung mit geerdetem Emittter am günstigsten arbeitet (Abbildung 2).

Sie hat auch die einfachste Analogie zum Röhrenverstärker. Es entspricht dabei, wie man sieht, der Emittter des Transistors der Kathode der Röhre, die Basis dem Gitter und der Collector der Anode. Der Steuerstrom wird zwischen Basis und Emittter zugeführt. Im Collectorstromkreis wird ausgekoppelt. Für den unter solchen Bedingungen arbeitenden Transistor zeigt die Abbildung 3 ein Kennlinienbeispiel.

Hier ist in der Abszisse die Collectorspannung in Volt, in der Ordinate der Collectorstrom in mA aufgetragen. Parameter ist der Emittterstrom in Stufen von 30 μ A. Die senkrechte Linie bei einer konstanten Collectorspannung von —5 V läßt die Stromverstärkung (etwa 10 fach = 300/30 μ A) deutlich erkennen. Der Grund für die hohe Stromverstärkung dieser Schaltung ist leicht einzusehen, wenn man bedenkt, daß infolge der Schaltung bei einer Zunahme des Collectorstromes der Emittterstrom ebenfalls

ansteigt, da von ihm der gleiche Widerstand R_E durchflossen wird. Dies hat die Freigabe zusätzlicher Defektelektronen zur Folge. Dementsprechend ist für die Analogie zum Röhrenverstärker weiter zu beachten, daß ganz allgemein der Collectorstrom auf den Emitterstrom zurückwirkt, daß also der Transistor nicht rückwirkungsfrei arbeitet und daß — bei dem kleinen Innenwiderstand des Kristalls — der Quelle eine nicht vernachlässigbare Leistung entzogen wird.

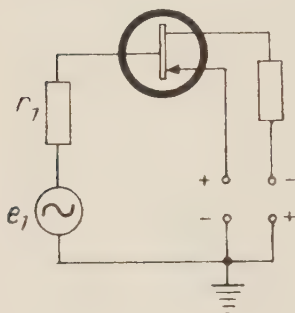


Abb. 2

Abb. 2. Schaltbild bei geerdetem Emitter. In dieser Schaltung arbeitet der Transistor als Strom- und Spannungsverstärker, daher meistverwendete Grundschaltung. Ausgangswiderstand etwa $10\text{ k}\Omega$, Eingangswiderstand $5\text{ k}\Omega$.

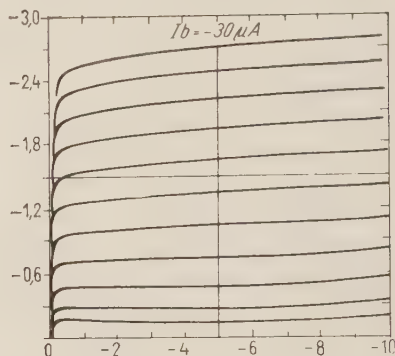


Abb. 3

Abb. 3. Gemessene Kennlinienschar zur Bestimmung der Stromverstärkung. Schaltung wie in Abb. 2. Abszisse: Collectorspannung in Volt; Ordinate: Collectorstrom in mA. Parameter: Emitterstrom in Stufen von $30\text{ }\mu\text{A}$. Die senkrechte Linie bei -5 V Collectorspannung zeigt die Stromverstärkung, hier etwa 10-fach, da einer Stufe von $30\text{ }\mu\text{A}$ im Emitterstrom eine Zunahme des Collectorstromes von etwa $0,30\text{ mA}$ entspricht (nach Rost).

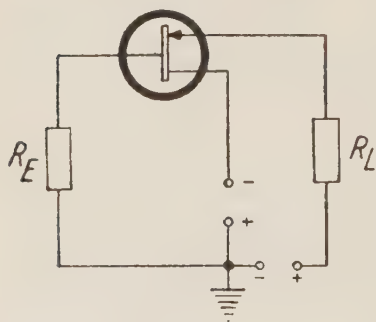


Abb. 4. Prinzipschaltbild bei geerdetem Collector (wie Abb. 2 nach Rost). Hier ist der Ausgangswiderstand sehr viel kleiner als der Eingangswiderstand. Die Schaltung eignet sich daher schlecht zur Kaskadenschaltung.

Demgegenüber spielt die Schaltung mit geerdetem Collector wegen des kleinen Ausgangswiderstandes für Verstärkerschaltungen nur eine untergeordnete Rolle (Abbildung 4), kann aber für die Anschaltung niederohmiger Galvanometer vorteilhaft sein.

Die folgende Zusammenstellung möge dieses Kapitel der Übersichtlichkeit halber abschließen:

1. Basis geerdet („Basis-Schaltung“): Eingangswiderstand zwischen Emitter und Basis; Ausgang Collector-Basis. Hierbei ist für ein Meßbeispiel mit einem Eingangswiderstand R_E von $700\text{ }\Omega$ und einem Ausgangswiderstand

R_L von 30 Kiloohm die Stromverstärkung gleich 1 (Punkttransistor), die Spannungsverstärkung 40 fach, die Leistungsverstärkung 10 dB. (Entspricht der Kathodenfolgerschaltung).

2. Emitter geerdet („Emitter-Schaltung“): Eingangswiderstand zwischen Basis und Emitter; Ausgangswiderstand zwischen Collector und Emitter. Bei $R_E = 5000$ Ohm, $R_L = 10$ Kiloohm beträgt die Stromverstärkung den Faktor 10, die Spannungsverstärkung 20, die Leistungsverstärkung 23 dB.
3. Collector geerdet („Collector-Schaltung“): Eingangswiderstand zwischen Basis und Emitter; Ausgangswiderstand zwischen Emitter und Collector. Bei $R_E = 20$ Kiloohm, $R_L = 500$ Ohm Stromverstärkung 40 fach, Spannungsverstärkung 1, Leistungsverstärkung 16 dB. (Entspricht der Röhrenschaltung mit geerdeter Anode.)

2. Eigene Versuche

Ziel unserer eigenen Untersuchungen war die Entwicklung eines mehrstufigen, direktgekoppelten Transistorenverstärkers, der als Vorverstärker bei elektrophysiologischen Verstärkeraggregaten Verwendung finden sollte. Wir versprachen uns dabei gegenüber den üblichen batteriebetriebenen Röhrenvorverstärkern vor allem wegen der geringen mechanischen Empfindlichkeit des Transistors den Fortfall des Mikrophoneffekts der ersten Röhre und damit die Ersparnis einer mechanischen Entdämpfungsaufhängung des Vorverstärkers, zweitens eine einfache Abschirmung des Vorverstärkers einschließlich der Batterien infolge des geringen Leistungsbedarfs und kleinen Volumens, drittens einen kleinen Speisebatterieaufwand, insbesondere den Fortfall von Heizbatterien. Es konnte ferner daran gedacht werden, bei seiner Kleinheit mit dem ersten Transistor der ersten Verstärkerstufe in Kombination mit einem geeigneten Mikromanipulator sehr nahe an das biologische Präparat heranzukommen, also Störfelder auf ein Minimum zu reduzieren, solange in Tiernähe keine nennenswerten Temperaturschwankungen zu befürchten waren. — Als Nachteile waren zu erwarten: der verhältnismäßig kleine Eingangswiderstand, die Leistungsbelastung der biologischen Strom- oder Spannungsquelle, die Rückwirkung des Vierpols, die starke Temperaturabhängigkeit und das relativ starke Rauschen des Transistors. Es war besonders des Rauschens wegen nicht so sehr die Verstärkung zeitlich schnell wechselnder Potentiale, wie etwa eines Aktionspotentials anzustreben, bei dem das Rauschen wegen seiner Frequenzabhängigkeit besonders störend sein mußte, als vielmehr die Messung relativ langsamer bioelektrischer Erscheinungen, wie etwa von Bestandsströmen oder Generatorpotentialen. Hierfür aber war nur eine Gleichstrom- oder Spannungsverstärkerschaltung geeignet, um die geforderte große Zeitkonstante verwirklichen zu können.

Das Studium der einschlägigen technischen Literatur zeigt, daß zwar eine ganze Reihe mehrstufiger RC- oder transformatorisch gekoppelter Transistorenverstärker beschrieben ist ^{4, 9, 10, 11, 12, 13, 14}. Sie sind hinsichtlich der Stromversorgung besonders einfach aufzubauen, da auch bei mehrstufigen Geräten nur eine Batterie erforderlich ist. Dagegen sind mehrstufige auch im Ein- und Ausgang direkt gekoppelte Verstärker mit handelsüblichen *p-n-p*-Flächentransistoren bisher nicht bekannt geworden.

Als Transistorelemente standen uns 5 $p-n-p$ -Flächentransistoren als Versuchsmuster einer handelsüblichen Serie zur Verfügung, wie sie in Schwerhörigengeräten Verwendung finden *. Es gibt prinzipiell zwei Wege zum Aufbau eines Gleichstromverstärkers mit Transistoren: Entweder in Kaskade geschaltete Stufen mit geerdetem Emmitter oder pro Stufe abwechselnde Verwendung von $p-n-p$ - und $n-p-n$ -Transistoren. Hierfür sind Schaltungen bekannt (z. B. ¹⁵), jedoch werden dafür Spezialtransistoren

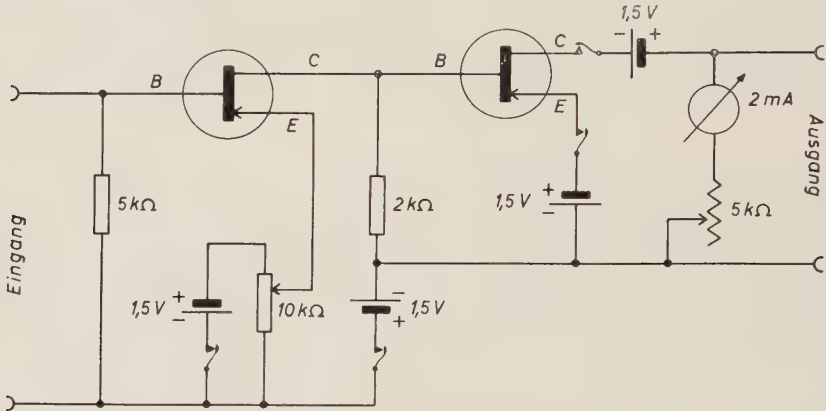


Abb. 5. Schaltbild des zweistufigen Gleichstromverstärkers. Gleichstromverstärkung etwa 100-fach. Beide Stufen sind direkt gekoppelt. Jede einzelne Stufe ist in Emitterschaltung aufgebaut. Die vier Batterien können gleichzeitig ein- und ausgeschaltet werden. Das 5-k Ω -Potentiometer erlaubt die einmalige Einstellung des günstigsten Außenwiderstandes für den Collectorstromkreis der zweiten Stufe. Mit dem 10-k Ω -Potentiometer wird jeweils die günstigste Emittervorspannung der ersten Stufe eingestellt. B = Basis; C = Collector; E = Emmitter der Transistoren.

mit ausgesuchten Kennlinien benötigt, so daß wir uns, um mit handelsüblichen Transistoren einer einheitlichen Type auszukommen, für den ersten Weg entschieden. Die Emitterschaltung hat dabei den Vorzug, daß derselbe Widerstand als Ausgangs- und Eingangswiderstand ohne nennenswerte Fehlanpassung benützt werden kann, eine Bedingung, die weder die Basis- noch die Collectorschaltung ebenso gut erfüllt.

In den ersten Schaltungsreihen versuchten wir die in der Literatur ¹⁶ beschriebene Möglichkeit auszunutzen, die Transistoren in den einzelnen Stufen ohne Emittervorspannung zu betreiben, da hiermit die Zahl der benötigten Batterien sich auf die Hälfte der endgültig notwendigen hätte vermindern lassen. Die Ergebnisse waren aber im Gegensatz zu den Literaturangaben zumindest für die Ansprüche an Linearität, wie sie für Meßzwecke zu stellen sind, so entmutigend, daß wir diese Versuche nicht weiter fortsetzen. Es mußten damit notwendig für jede Stufe zwei getrennte Batterien Verwendung finden, eine Collector- und eine Emittorbatterie. Wir wählten die kleinste einzellige Normalausführung, wie sie im Handel ohne Mühe für Schwerhörigengeräte erhältlich ist. Diese zylindrischen Elemente von etwa 5 cm Länge und 1,5 cm Durchmesser wurden

* Für die freundliche Überlassung darf ich Herrn Dr. Güttner, SRW, auch an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank aussprechen.

in ein passendes Messingrohr leicht auswechselbar und federnd eingebaut und auf dem Verstärkerchassis befestigt. Bei der zweistufigen Versuchsausführung können alle vier Batterien mit einem mechanischen Schaltgestänge gleichzeitig von der Frontplatte aus ein- und ausgeschaltet werden. Die Elemente haben eine genügend lange Lebensdauer; sie mußten im Laufe der halbjährigen Betriebsdauer des Gerätes noch nicht ausgetauscht werden. — Wie das Schaltbild, Abbildung 5 erkennen läßt, ist der optimale Außenwiderstand der zweiten Stufe durch einmalige Einstellung eines Potentiometers mit 5 Kiloohm Gesamtwiderstand justierbar. Der Arbeitspunkt des ersten Transistors, der zugleich die Emittervorspannung des zweiten innerhalb zulässiger Grenzen beeinflusst, kann von der Frontplatte her über ein Potentiometer von 10 Kiloohm leicht festgelegt werden. Der eingebaute Strommesser im Collectorkreis der zweiten Stufe durchläuft von einem Minimal- bis zu einem Maximalwert eine S-förmige Kurve mit steilem mittleren Bereich, wenn die Emittervorspannung der ersten Stufe mit diesem Potentiometer von 0 bis 1,5 V variiert wird. Man kann so ohne Schwierigkeit auf den erwünschten Strommittelwert von 2 mA auch dann einstellen, wenn die Quellspannung, die gemessen werden soll, eine vorgegebene Polarität bis zu einigen Zehntel Volt aufweist. Der ganze Vorverstärker ist in einem Postrelaiskasten (34 mal 15 mal 6 cm) abgeschirmt untergebracht und damit als genormter Baustein für auswechselbaren Gestelleinbau verwendbar.

Die Leistungsfähigkeit des Gerätes geht am besten aus einem übersichtlichen Anwendungsbeispiel hervor: In den Eingang des Verstärkers war ein kleines Selenphotoelement mit kreisförmiger lichtempfindlicher Fläche von 2 cm Durchmesser geschaltet. Eine Helligkeitsstufe, die ohne Verstärker eine Stromänderung von 12 μ A verursachte, bewirkte im Ausgang des Verstärkers eine Collectorstromänderung von 1,3 mA. Die Stromverstärkung beträgt also etwas mehr als das Hundertfache. Zur Bestimmung des Signal-Rauschabstandes wurde ein etwas komplizierterer Aufbau benutzt: Ein regelbarer Kompensationsstrom konnte im Ausgang des Verstärkers am Außenwiderstand der zweiten Verstärkerstufe dem Collectorstrom entgegengesetzt zur Stromnulleinstellung zugeschaltet werden. Die ganze Kompensationseinrichtung war in einem zweiten Relaiskasten im Sammelgestell abgeschirmt untergebracht. Jede Collectorstromänderung rief damit einen proportionalen Spannungsabfall am Außenwiderstand hervor, an den direktgekoppelt ein zweistufiger Gegentakt-Gleichspannungs-Röhrenverstärker angeschlossen war, dessen Ausgangsspannung mit dem Kathodenstrahl fortlaufend registriert wurde. Im Eingang des Transistorenverstärkers lag wieder das erwähnte Selenphotoelement. Nun wurde in 80 cm Abstand von der Zelle eine 40-Watt-Lampe ein- und ausgeschaltet, die wahlweise mit dem Netzgleich- oder Wechselstrom gespeist werden konnte. Die Abbildung 6 zeigt das Ergebnis:

Man sieht gut den Signal-Rauschabstand. — Das zeitliche Auflösungsvermögen des Verstärkers wurde durch Messung des Frequenzganges bestimmt. Hierzu wurde die Meßspannung einem RC-Generator entnommen. Sie betrug konstant 8 mV und konnte in der Frequenz

zwischen 80 und 90 000 Hz variiert werden. Der Ausgangsgleichstrom des Transistorenverstärkers wurde wieder auf Null kompensiert und der Wechselspannungsabfall am Ausgangswiderstand einem handelsüblichen Gleichspannungsverstärker mit 30-facher Verstärkung zugeführt, dessen Ausgangsspannung über einen Elektronenschalter zusammen mit einem 50-Hz-Signal zur Zeitschreibung oszillographiert wurde. Besondere Beachtung verdient der Umstand, daß zwischen die Quellspannung und den Eingang des Transistorenverstärkers ein 5 m langes doppeladriges abgeschirmtes Mikrophonkabel gelegt war, um den Vorteil des niedrigen Eingangswiderstandes für die Abschirmung aufzuzeigen. In Abbildung 7 sind die Amplituden des Signals bei verschiedener Frequenz der Quellspannung zu sehen.

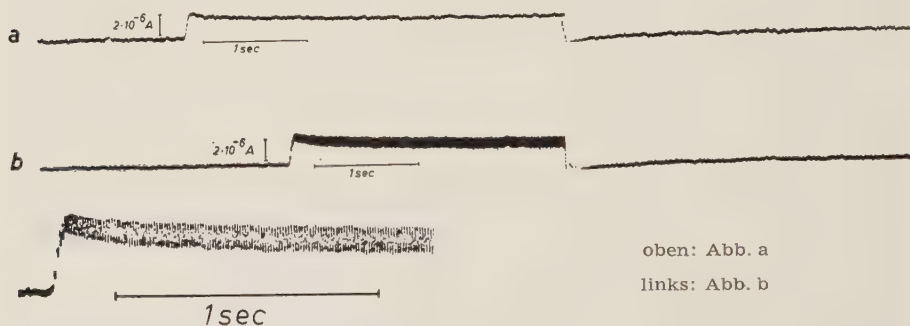


Abb. 6. Registrierung des Photostromes eines Selensperrschichtphotoelementes bei Beleuchtung aus 80 cm Abstand mit einer 40-Watt-Lampe bei Gleichstrom- (oberes Bild, Kurve a) und Wechselstrombeheizung (Kurve b). Beim Einschalten der Lampe steigt der Photostrom wegen des Zeitbedarfs für die Erwärmung des Glühfadens relativ langsam an. Die Ausschaltstufe zeigt die kurze Einstellzeit des Verstärkers. Im unteren Bild ist ein Stück der Kurve b vergrößert wiedergegeben, um die Lichtmodulation mit 100 Hz sichtbar zu machen. Der Signal-Rausch-Abstand ist aus der Eichmarke abzuschätzen.

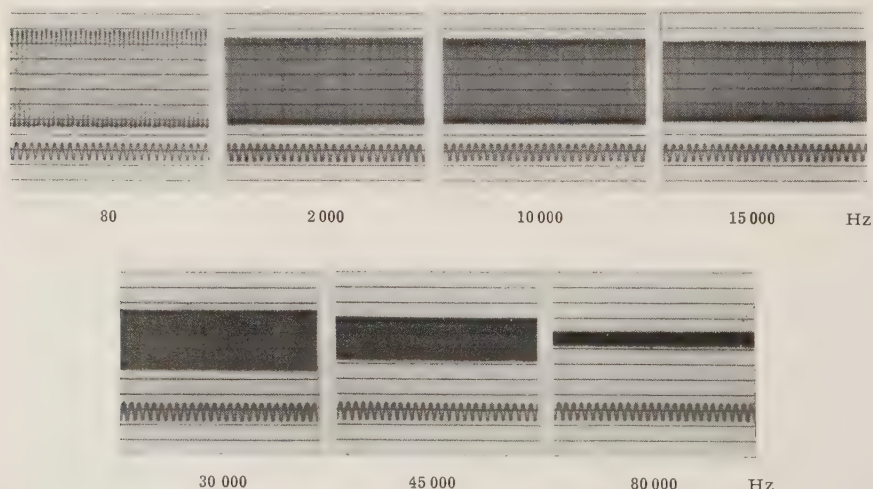


Abb. 7. Frequenzgang des Verstärkers. Eingangsspannung konstant 8 mV. Nachverstärkung 30-fach. Zeiteichung 50 Hz mit Elektronenschalter mitregistriert. Eingangskabellänge 5 m. Verstärkungsverlust bei 10 kHz 1,7 dB bezogen auf 80 Hz.

Das Ausmaß des Amplitudenabfalls bei höheren Frequenzen ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Frequenz der Meß- spannung in Hz	Ausgangs- amplitude in % des Wertes bei 80 Hz	Amplitudenabfall in dB bezogen auf den Wert bei 80 Hz
80	100	0
400	94,5	0,5
2000	90	0,9
10000	85	1,4
15000	82	1,7
30000	62	4,1
45000	42	7,5
90000	13,5	17,5

Wie man sieht, fällt die Amplitude bis 10 kHz konstant um etwa 0,45 dB für jede Frequenzstufe (Faktor 5) ab. Dies ist der Amplitudenverlust durch die Kapazität des langen Eingangskabels, der bei Fortfall des Kabels entfällt. Darüber weicht die Kurve von dieser Geraden ab und fällt verhältnismäßig steil. Die 3 dB-Grenze wird bei etwa 25 kHz erreicht. Der Phasengang wurde nicht durchweg gemessen, da die Zeitverspätung bei 30 kHz den Wert von 10^{-5} sec nicht überschreitet, also vernachlässigt werden kann. — Die Konstanz des Mittelwertes der Nulllinie läßt die bei dieser Art des Verstärkereinbaus in ein Gehäuse mit großer Wärmekapazität und guter Wärmeleitfähigkeit über das Verstärkergestell auch ohne Thermostaten ausreichende Unempfindlichkeit gegenüber Schwankungen der Zimmertemperatur deutlich werden. — In ähnlicher Weise lassen sich *Thermoströme* (z. B. *Mollsche* Thermosäule im Eingang) wegen der guten Anpassung an den Eingangswiderstand mit dem Transistorenverstärker allein leicht um den Faktor 100 verstärken und bei Anschaltung an einen Spannungsverstärker mit Stromkompensation im Eingang oszillographisch registrieren. — Über Versuche mit biologischen Strom- oder Potentialquellen soll gesondert berichtet werden. Hier ist der kleine Eingangswiderstand keineswegs nur von Nachteil. Er wirkt sich vielmehr für den Abschirmungsaufwand am Tier bei hohen Nachverstärkungen recht günstig aus. — Einer Erhöhung der Stufenzahl des Verstärkers steht prinzipiell nichts im Wege. Allerdings steigt die Batterienzahl proportional zur Zahl der Kaskaden an. Für zusammengesetzte Verstärkeranordnungen mit Transistoren-Vor- und Röhren-Nachverstärkung ist bei gleicher Gesamtverstärkung der Signal-Rausch-Abstand bei geringerer Stufenzahl der verwendeten Transistoren größer, da der Rauschpegel des Transistors höher liegt als derjenige der Elektronenröhre. Aus diesem Grund haben wir uns für den beschriebenen Vorverstärker auf eine Stufenzahl von zwei beschränkt. Die vorliegende Arbeit stellt keine abschließende Darstellung aller Möglichkeiten der Verwendung des Transistors in der physiologischen Methodik dar. Sie will vielmehr zur Beschäftigung mit diesem interessanten neuen Bauelement anregen, dessen physikalische und technische Entwicklung selbst noch im Fluß ist.

Zusammenfassung

Es wird nach kurzer einführender Beschreibung der Wirkungsweise des Transistors ein einfach aufgebauter zweistufiger Transistorengleichstromverstärker mit handelsüblichen Transistorentypen beschrieben und seine Leistungsfähigkeit anhand eines Registrierbeispiels (Verstärkung eines Photozellstromes) aufgezeigt. Vor- und Nachteile für die Verwendung in der physiologischen Methodik werden kurz diskutiert.

Summary

After a short introduction describing the way of action of the transistor succeeds the description of a simply constructed doublegrade transistor-amplifier for direct current with customary commercial transistor-types. Its efficiency is showed forth by a register-example (amplifying of a photocell current). Then succeeds a short discussion of the advantages and disadvantages of its application for physiological methods.

Résumé

Après une courte introduction expliquant le fonctionnement du «Transistor», suit la description d'une construction simple d'un amplificateur à deux degrés système «Transistor» pour courant continu d'un type commercial courant. Son efficacité est démontré par un exemple enregistré (amplification d'un courant produit par une cellule photoélectrique). Suit ensuite l'énumération des avantages et des désavantages de l'emploi de l'instrument dans les expériences physiologiques.

Schrifttum

- 1 Dosse, J., Der Transistor. Ein neues Verstärkerelement. München 1955 —
- 2 Shockley, W., Electrons and Holes in Semiconductors. Toronto—New York—London, 3. Aufl. 1953 —
- 3 Rost, R., Kristallodentechnik, Berlin 1954 —
- 4 Starke, C., Der Transistor als Verstärkerelement für Hörhilfen. Frequenz 9 (1955): 1 —
- 5 Valdes, L. B., zit. bei Rost, Proc. I. R. E. 40 (1952): 445 —
- 6 Feldtkeller, R., Vierpoltheorie, Leipzig 1944 —
- 7 Strutt, M. J. O., Transistoren, Zürich 1954 —
- 8 Coblenz, A. und H. L. Owens, Transistors: Theory and Applications. New York—London—Toronto 1955 —
- 9 Mende, H. G., Elektronik 4 (1955): 215 —
- 10 Shea, R. F., Electronics 25 (1952): 106 —
- 11 Wallace, R. L. und W. J. Pietenpol, zit. bei Starke, Proc. I. R. E. 39 (1951): 753 —
- 12 Lammers, H. H., Techn. Hausmittlg. des NWDR 7, Heft 5/6, Ref. in Radiomagazin No. 12 (1955): 411 —
- 13 Vith, J., ETZ-A Ht. 18 (1954): 591 —
- 14 Riddle, R. L., Electronics 27 (1954): 169 —
- 15 Lohmann, R. D., zit. bei Rost, Electronics 26 (1953): 140 —
- 16 Shea, R. F., Principles of Transistor Circuits, New York, London 1953

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen
(Vorstand: Prof. Dr. O. F. Ranke)*

Ein einfaches Diffusionsmodell zur quantitativen rußkymographischen Registrierung der Gasdiffusion

Von W. D. Keidel

Mit 3 Abbildungen

Eingegangen am 4. Februar 1956

Die große Bedeutung des Diffusionsgesetzes für das Verständnis der Vorgänge an der Darmzelle bei der Resorption der Energielieferanten, der Gasresorption an der Blut-Gewebe-Grenze bei der inneren Atmung, des Gasaustausches in der Alveolarzelle bei der äußeren Atmung, der Ionenwanderung und Konzentrationsänderung bei einem wesentlichen Teil der Nierenfunktion und an der wirksamen Membran des Nerven macht die Beherrschung der Diffusionsgleichung für den Hörer physiologischer Vorlesungen notwendig. Die geringe mathematische Vorbildung des Medizinstudenten erfordert hierfür eine anschauliche Darstellung in Vorlesung und Praktikum.

Da die Diffusion von Lösungen im Vorlesungsversuch zu lange Zeiten beansprucht, scheidet sie als Anschauungsbeispiel aus. Das gleiche gilt für Wassermodelle, die zudem nur schlecht einer quantitativen Auswertung mit einiger Genauigkeit zugänglich sind. Zudem verfälscht die von der Strömungsgeschwindigkeit abhängige haftende Reibung des Wassers an der Ausflußkapillare das Ergebnis. Ein elektrisches oder Wärmeleitungsmodell ist nicht anschaulich genug. Die Gasdiffusion endlich, die genügend schnell abläuft, war bisher nur qualitativ zu demonstrieren. Es soll daher im Folgenden kurz ein Gasdiffusionsmodell beschrieben werden, das unmittelbar am Rußkymographion oder an der tangential bewegten ebenen, beruhten Glasplatte den Zeitgang der Gasdiffusion zu demonstrieren erlaubt und sich uns am Institut seit Jahren bewährt hat.

Mit *Mareyscher* Kapsel und Schreibhebel wird auf langsamlaufendem Rußkymographion über Lufttransmission (mit seitenständigem T-Stück und Schlauchklemme zur Nullpunkteinstellung) der Gasdruck im Innern eines mit Korkstopfen verschlossenen porösen Tonzylinders fortlaufend

registriert. Der Kork ist einschließlich des Anfangsteils des Tonzylinders gut paraffiniert. Ein Stativ trägt neben diesem Tonzylinder einen Metallring, auf den ein Becherglas etwa des fünffachen Volumens auf- und abgesetzt werden kann. In den ringförmigen, gegen die Umgebungsluft nicht abgeschlossenen Spaltraum zwischen den beiden Gefäßen ragt ferner ein Glasrohr mit Hahn, das am Stativ befestigt ist und mit Gummischlauch

mit einer Leuchtgaszapfstelle verbunden werden kann. Die Abbildung 1 zeigt eine Übersichtsaufnahme des Modells.

Bei angelaufenem Kymographion wird nunmehr der Hahn geöffnet. Als Folge der Eindiffusion der leichten Partialgase des Leuchtgases steigt der Druck im Tonzylinder und verursacht so einen Anstieg des Schreibhebels. Stellt man die Gaszufuhr ab und entfernt gleichzeitig den Glasbecher, so sinkt der registrierte Druck als Folge der Abdiffusion der vorher eindiffundierten Gase wieder auf den Ausgangswert ab. Zweckmäßig wählt man eine Registrierdauer von etwa 10–20 Sekunden für jeden der beiden beschriebenen Vorgänge. Die Abbildung 2 zeigt eine so erhaltene Rußkurve.

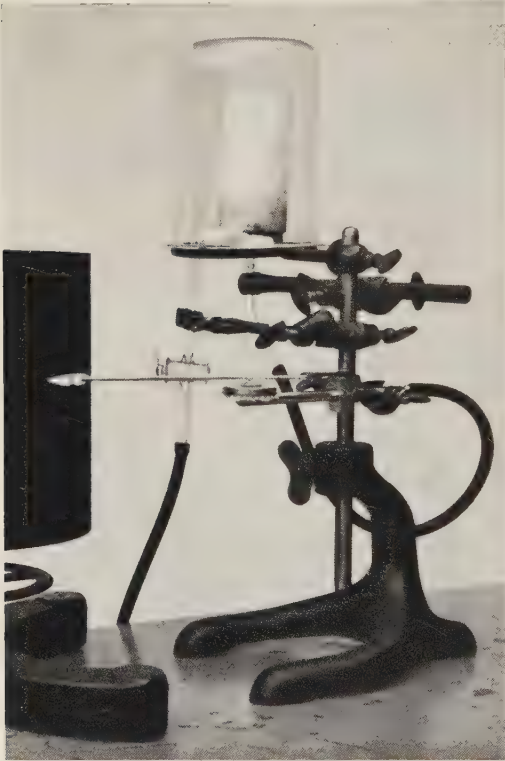


Abb. 1. Übersichtsaufnahme des Diffusionsmodells. Im Vordergrund Marey'sche Kapsel mit Schreibhebel. Der Tonzylinder mit dem übergestülpten Becherglas, sowie das Gaszuleitungsrohr mit Hahn sind gut zu erkennen.

des Querschnittes Q mit dem Widerstand W miteinander verbunden sind, sind dadurch gekennzeichnet, daß das eine zu Beginn des Versuches (entsprechend der konstanten Gaskonzentration unter dem Becherglas des Gasmodells) als Überlaufgefäß randvoll mit Wasser gefüllt ist und durch ein Zuflußrohr, dessen Querschnitt größer als derjenige des Verbindungsrohres sein muß, trotz Abfluß in das zweite Gefäß stets randvoll gefüllt bleibt. Die Abbildung 3 stellt eine Skizze des Gedankenmodells dar.

Das zweite Gefäß ist vor Versuchsbeginn leer und füllt sich maximal bis zur gleichen Höhe des Wasserstandes wie das Füllgefäß. Der Flüssigkeitsstand x in dem aufzufüllenden Gefäß gehorcht dann dem gleichen Zeitgesetz, wie der Gasdruck im Tonzylinder des Gasdiffusionsmodells. Dieses Gesetz läßt sich nunmehr leicht ansetzen: Es muß das Volumen dV , das durch das Verbindungs-

Die formale funktionelle Beziehung zwischen Druckänderung und Zeit kann nun entweder unmittelbar aus den Versuchsbedingungen, oder wohl anschaulicher aus dem Wassermodell abgeleitet werden: Zwei Gefäße, die durch ein Verbindungsrohr

rohr in jedem Zeiteilchen dt fließt, also die Stromstärke I , gleich sein erstens dem hydrostatischen Druckgefälle $h_0 - h$ und zweitens dem Volum dV , das in diesem Zeiteilchen in den aufzufüllenden Behälter fließt (Ohmsches Gesetz und Kontinuitätsbedingung).

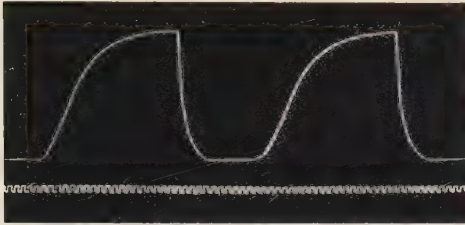


Abb. 2

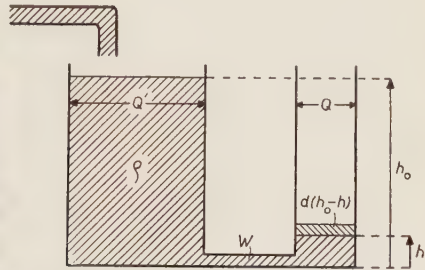


Abb. 3

Abb. 2. Mit der beschriebenen Anordnung registrierte Rußkurve. Zeitschreibung: ganze Periode 2 Sekunden.

Abb. 3. Gedankenmodell zur Ableitung der Diffusionsgleichung. Das linke Gefäß bleibt durch ein Fließgleichgewicht (Zustrom links oben; Überlaufabfluß nicht eingezeichnet) stets bis zur Höhe h_0 gefüllt. Zu Beginn des Versuches ist das rechte Gefäß ganz leer und wird durch die Verbindungsleitung nach einer mit der Diffusionsgleichung identischen Gleichung bis zur Höhe h_0 aufgefüllt. Es bedeuten: Q Querschnitt, ρ Dichte der (schraffiert gezeichneten) Flüssigkeit, h momentaner Wasserstand $d(h_0 - h)$ den differenziellen Zuwachs der Flüssigkeitshöhe im rechten Gefäß während des Zeiteilchens dt .

Es gilt also:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= I \left[\text{cm}^3 \cdot \text{sec}^{-1} \right] = \frac{\rho}{W} \left[\text{cm}^2 \cdot \text{sec}^{-1} \right] \cdot (h_0 - h) \left[\text{cm} \right] = \\ &= - \frac{d(h_0 - h) \cdot Q}{dt} \left[\text{cm}^3 \cdot \text{sec}^{-1} \right] \end{aligned}$$

Durch Separieren erhält man:

$$dt = - \frac{W \cdot Q}{\rho} \cdot \frac{dc}{c} \quad \text{mit } c = h_0 - h$$

Durch Integrieren auf beiden Seiten erhält man:

$$\int_0^t dt = - \frac{W \cdot Q}{\rho} \cdot \int_{c=h_0}^c \frac{dc}{c}$$

mit der Lösung:

$$t = - \frac{W \cdot Q}{\rho} \ln c + C$$

Da zur Zeit $t = 0$, $c = h_0$ ist, ist das bestimmte Integral:

$$t = - \frac{W \cdot Q}{\rho} \cdot (\ln c - \ln h_0) = - \frac{W \cdot Q}{\rho} \cdot \ln \frac{c}{h_0}$$

Hieraus folgt:

$$\ln \frac{c}{h_0} = - \frac{\varrho}{Q \cdot W} \cdot t$$

Und somit ist:

$$c = h_0 \cdot e^{-\frac{\varrho \cdot t}{Q \cdot W}}$$

Ersetzt man c wieder durch $h_0 - h$, so erhält man für $h = f(t)$:

$$h = h_0 - h_0 \cdot e^{-\frac{\varrho \cdot t}{Q \cdot W}}$$

Wählt man nun — zur Vereinfachung — $\varrho/Q \cdot W$ und h_0 gleich 1, so kann man für $t = 0$ bis $t = \infty$ die folgende Tabelle errechnen, deren letzte Spalte unmittelbar den Gang des ansteigenden Schenkels der registrierten Kurve erkennen läßt:

t	$\log e^t$	$1/e^t$	$h = 1 - 1/e^t$
0	0,0000	0,0000	0,0000
0,2	0,0868	0,8188	0,1812
0,4	0,1737	0,6703	0,3297
0,6	0,2605	0,5489	0,4511
0,8	0,3474	0,4494	0,5506
1,0	0,4342	0,3680	0,6320
1,5	0,6513	0,2232	0,7768
2	0,8684	0,1354	0,8646
3	1,3026	0,0498	0,9502
4	1,7368	0,0183	0,9817
5	2,1710	0,0067	0,9933
∞	∞	0,0000	1,0000

Den abfallenden Schenkel des registrierten Kurvenzuges erhält man formal ganz entsprechend dadurch, daß man im Wassermmodell nunmehr, also bei gefülltem zweiten Gefäß, das Verbindungsrohr zwischen beiden Gefäßen durchtrennt. Das entspricht im Gasmodell der Abnahme des äußeren Becherglases mit gleichzeitigem Sperren der Gaszufuhr. Die Lösung der diesem Vorgang zugrundeliegenden Gleichung nach h lautet:

$$h = h_0 \cdot e^{-\frac{\varrho \cdot t}{Q \cdot W}}$$

Setzt man auch hier $\varrho/Q \cdot W$ und h_0 gleich 1, so ist die Zeitfunktion der Auswärtsdiffusion aus dem Tonzylinder offenbar proportional dem Ausdruck $1/e^t$, so daß die Tabelle somit in der dritten Spalte zugleich die Werte dieses Kurventeils enthält.

Zeichnet man sich also die Zahlenwerte erst der Spalte 4, anschließend der Spalte 3 der Tabelle in ein geeignetes Koordinatensystem ein (t von 0 bis 5; h von 0 bis fast 1), so kann man durch Projektion der registrierten Kurve auf die gerechnete, an die Tafel gezeichnete Grundform des

Diffusions- (Kondensatorentlade-, Wärmeaustausch)-Gesetzes die Übereinstimmung beider Kurven auch quantitativ gut demonstrieren. Das Gas- und das Wassermmodell gleichen sich völlig. $Q \cdot h$ entspricht dem Volumen des Gaszylinders, der hydrostatische Druck (proportional zu h) dem Gasdruck des diffundierten Gases im Innern des Tonzylinders. Hierauf aufbauend kann im Praktikum mit wenig weiterer Formalmathematik auf die Randbedingungen des 1. und 2. Fickschen Gesetzes eingegangen werden.

Zusammenfassung

Es wird ein einfaches Gasdiffusionsmodell beschrieben, mit dem auf Rußkymographion unmittelbar die Lösung der Diffusionsgleichung e^{-kt} und $1 - e^{-kt}$ registriert werden kann.

Summary

A model of a simple apparatus for the demonstration of the gas diffusion is described. This model registers directly the solution of the diffusion equation e^{-kt} and $1 - e^{-kt}$ by means of a kymograph.

Résumé

On décrit le modèle d'un simple appareil de diffusion au gaz avec lequel on peut enregistrer directement sur kymographe à suie la solution de l'équation de diffusion e^{-kt} et $1 - e^{-kt}$.

Schrifttum

Pohl, R. W., Einführung in die Physik, erster Band: Mechanik, Akustik und Wärmelehre; 3. und 4. Auflage, Seite 264, Abb. 470; Berlin 1941.

*Aus dem Physiologischen Institut der Universität Erlangen
(Vorstand: Prof. Dr. O. F. Ranke)*

Ein einfacher Kugelschalenmikromanipulator *

Von W. D. Keidel und R. Bachmann

Mit 2 Abbildungen

Eingegangen am 4. Februar 1956

Die moderne Sinnesphysiologie erfordert in steigendem Maß mikro-manipulatorische Präparationstechniken, um an die Grundeinheiten der Informationsübertragung, die Sinneszelle und die einzelne Nervenfasern heranzukommen. Es ist deshalb notwendig, diese Technik so bequem wie möglich auszubauen, da die Ermüdung des Präparators durch Manipulation in kartesischen Koordinaten nicht nur eine einfache Erschwerung der Arbeit, sondern bei der beträchtlichen Kompliziertheit der Gesamtanordnung eine grundsätzliche Gefährdung der Präparationsergebnisse bedeutet. Es ist das Verdienst *G. v. Békésy*, diesen Zusammenhang aufgedeckt zu haben. Er war es auch, der deshalb für seine Arbeiten an Einzelelementen des *Cortischen* Organs als Erster einen nach dem Kugelschalenprinzip, also in Polarkoordinaten arbeitenden Mikromanipulator entwickelt hat ^{1 **}.

Im Folgenden soll kurz ein Gerät beschrieben werden, das — ebenfalls nach dem Kugelschalenprinzip aufgebaut — nicht als Arbeitsmikromanipulator Verwendung finden soll, sondern zur räumlichen Festlegung der Höhenführung einer MikroEinstichelektrode gedacht ist. Es mußte also neben der Möglichkeit einer in drei Koordinaten freien Beweglichkeit und der Drehbewegung um die Längsachse zusätzlich eine Fixierungseinrichtung vorgesehen sein, die eine stabile Arretierung in allen Richtungen außer der Einstichrichtung dann erlaubte, wenn die Elektrode in geeignete Stellung senkrecht über diejenige Zellgruppe (oder Einzelzelle) gebracht war, in die eingestochen werden sollte. Es kam daher weniger auf möglichst geringe Masse, als auf besonders stabile Ausführung des Gerätes an.

* Das Gerät wurde auf der Tagung der Deutschen Physiologischen Gesellschaft 1955 in Graz demonstriert.

** Der eine von uns hatte Gelegenheit, sich ein solches Gerät in seinem Laboratorium anzusehen, wofür auch an dieser Stelle verbindlich gedankt werden darf.

Die Konstruktion unseres Gerätes ist in Abbildung 1 im Schnitt zu sehen.

Als Elektrodenträger wird ein 180 mm langes Messingrohr der Wandmaße 15/12 mm verwendet, das am einen Ende einen Messingkonus nach Art des *Broemser-Rankeschen* Glasplattenmanometers mit Glimmerplattenabschluß trägt. Das andere Ende ist mit Gewinde versehen und wird von einem Doppelzylinder abgeschlossen, der je einen Durchmesser von 12 und 3 mm aufweist. Das ganze Rohr ist luftblasenfrei mit Öl gefüllt und erlaubt, da der Glimmerplattendurchmesser 27 mm beträgt, eine Untersetzung der Höhenbewegung etwa im Verhältnis 5 : 1 und 80 : 1 für die Grob- und Feineinstellung des Höhentriebs. Eine noch gröbere Höheneinstellung, für einen Bereich von etwa 20 mm, ist durch Verschiebung des Elektrodenträgerrohres in einem Führungsrohr der Wandmaße 18/15 mm möglich. Hierdurch kann zugleich das Untersetzungsverhältnis für die seitliche Bewegungen verändert werden. Die Messingkapsel mit der Glimmerplatte trägt im Abstand von 10 mm von dieser noch eine zweite Glimmerplatte (Stärke 0,08 mm), so daß eine saubere Höhen-Geradführung dadurch erzielt werden kann, daß ein Glasrohr (5 mm ϕ) mit Innenkonus auf die eine Glimmerplatte mit Pizein aufgesetzt, durch die zweite durchgeführt und dort ebenfalls mit Pizein festgelegt wird. Die beiden Kolben am oberen Ende des Elektrodenträgers sind mit Gewinde in der Längsachse verschieblich. Ein Ein- und Ausschrauben dieser Kolben verschiebt also die beiden Glimmerplatten — und damit die Elektrode — ausschließlich parallel zur Längsachse ohne jede seitliche Kippbewegung. Diese Einrichtung hat sich für diesen Zweck vorzüglich bewährt. Der Grundgedanke, die hydraulische Untersetzung allein, ist bekanntlich schon älteren Datums und von *Goepfert*² beschrieben worden. Allerdings ist diese Einrichtung über den thermischen Ausdehnungskoeffizienten der Füllflüssigkeit temperaturabhängig. Das äußere Führungsrohr erlaubt jedoch das Auswechseln dieses Elektrodenträgers gegen einen beliebigen anderen Höhenfein-

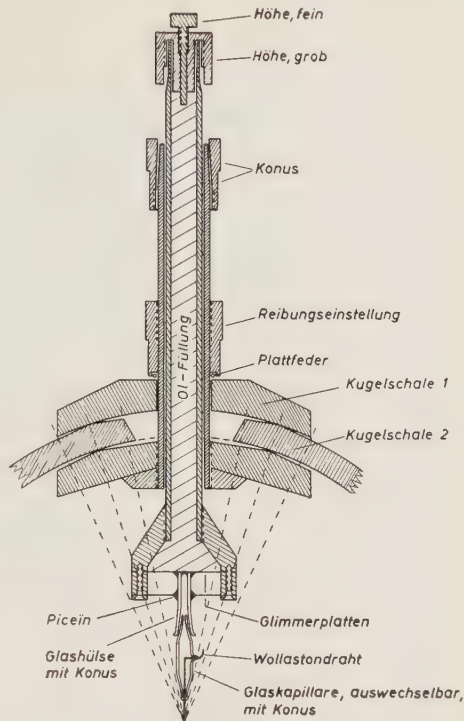


Abb. 1. Schnittzeichnung zur Erläuterung der Konstruktion des Gerätes. Man sieht die drei Messingschalen und (gestrichelt) den Bewegungsumfang des ganzen Elektrodenhalters auf den Kugelflächen. Die Höhenverstellung in der Radialrichtung besorgt ein hydraulisches System. Die Wollstahndrahtelektrode ist nur als Beispiel einer im Glaskonus auswechselbaren beliebigen Mikroelektrode gezeichnet.

trieb. Ebenso können in den Glaskonus des Elektrodenträgers beliebige Glasmikroelektroden eingesetzt werden. Wir haben uns versuchsweise Kapillaren angefertigt, die im Inneren einen Wollastondraht enthält, der an der unteren Spitze einer auf etwa 0,15 mm ausgezogenen Kapillare aus dem Glasträger herausragt, so daß die Silberhülle in einer feinen Metallperle etwa 0,2 mm über dem stehengebliebenen Platindraht von etwa 0,008 mm Durchmesser endigt. — Das äußere Messingrohr trägt am unteren Ende ein Gewinde und erlaubt dort das Aufschrauben eines Messingblockes, der auf der Oberseite einen Führungskreis trägt, auf der Unterseite flach konisch abgedreht ist. Der Führungskreis, auf dem die mittlere Kugelschale gleitet, wird durch Abdrehen zweier Konusflächen hergestellt, die unter verschiedenem Winkel zur Längsachse liegen, wie die Abbildung 1 zeigt. Auf das äußere Messingrohr kann mit guter Passung ein zweiter Messingblock aufgeschoben werden, der auf der Unterseite die eine Kugelschale (Kugelschale 1 der Abbildung) trägt. Zwischen diese Kugelschale und den tragenden Messingring wird ein dritter Messingblock eingeführt, der selbst fest mit dem Manipulatorstativ verbunden ist. Er wird auf der Unterseite durch die zweite Kugelschale (Kugelschale 2 der Abbildung) begrenzt und weist auf der Oberseite einen — nach dem Doppelkonusverfahren hergestellten — Führungsring für die Kugelschale 1 auf. Die gegenseitige Lage der einzelnen Flächen ist aus der Abbildung gut ersichtlich. Die beiden Kugelschalen müssen verschiedene Radien aufweisen und zwar so, daß der gemeinsame Mittelpunkt der konzentrischen Kugelschalen kurz unterhalb der Spitze der Mikroelektrode zu liegen kommt. Das ist in der Abbildung durch die gestrichelten Linien angedeutet, die außerdem die Grenze der Bewegungsmöglichkeit des Elektrodenträgers gegenüber der feststehenden Messingschale wiedergibt. Die Kugelschale 1 kann gegen den Messingblock, der die Kugelschale 2 trägt, mit Hilfe einer Reibungseinstellung mit verschieden starker Reibung angedrückt werden: Ein Metallzylinder, der mit Gewinde gegen die äußere Messingröhre höhenverstellbar ist, enthält auf der Unterseite eine Blattfeder, die auf der Oberseite des Messingblockes mit der Kugelschale 1 aufliegt. Durch verschiedene Höheneinstellung dieses Ringes, d. h. also durch eine verschieden harte Einstellung der Rückstellkraft der Blattfeder kann die gleitende Reibung von einem Wert, bei dem der Griffel leicht beweglich ist, bis zur völligen Arretierung beim Aufsitzen des Ringes unmittelbar auf dem oberen Messingblock verändert werden. Für den Betrieb stellt man zunächst diese Reibungseinstellung ganz locker ein, führt sich den Elektrodenhalter über die Zelle, in die man einstechen will und schraubt nun den Führungsring der Reibungseinstellung bis zur Arretierung fest. Da der Andruck der Blattfeder in der Längsrichtung wirkt, ist eine Verstellung der Elektrodenspitze in größerem Umfang bei der Arretierung nicht zu befürchten.

Die Herstellung des Mikromanipulators ist für einen geübten Feinmechanikermeister durchaus zu bewältigen. Was Schwierigkeiten bei einer normal eingerichteten Werkstatt macht, ist die Fertigung der beiden Kugelschalen. Wir haben uns im Institut damit beholfen, daß wir auf den

Support einer gut gelagerten Drehbank eine senkrechte Achse aufgesetzt haben, um die der Drehstahl geschwenkt werden konnte. Drehung des Drehstahls um diese Achse bei laufender Bank führt so zur Ausdrehung einer Hohlkugelfläche. Durch Änderung des Abstandes der Drehstahlspitze von dieser Achse kann man dann auch konzentrische Kugelschalenflächen, insbesondere also zwei maßgerecht zusammenpassende Werkstücke ohne allzugroße Schwierigkeiten herstellen. Freilich müssen nach

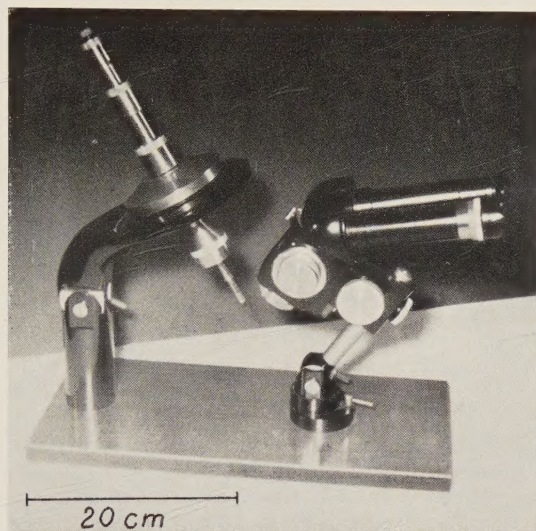


Abb. 2. Ansicht des ausgeführten Baumusters. Man erkennt die stabile Eisengrundplatte, den Mikromanipulator mit Fuß und Neigungsgelenk (links) und das binokulare Stereomikroskop von Zeiß (rechts). Dazwischen kann bequem ein kleineres Tierbrett eingeschoben werden, wie der Längenmaßstab zeigt.

Fertigstellung die Kugelschalen gegen die tragenden Kreisringe abgeschliffen werden, was durch fortwährende Bewegung des Elektrodenhalters bis zu den maximalen Ausschlagwinkeln über einige Stunden hin gut gelingt. Zum endgültigen Betrieb haben wir die Kugelschalen auf den Trageringen mit Gleitfett reibungsgemindert gelagert*. Auch die Montage der beiden Glimmerplatten und des Glasrohres mit Innenkonus zur Aufnahme der Mikroelektrode ist einfacher, als es den Anschein hat. Die Endfläche des Messingkonus zur Aufnahme der inneren Glimmerplatte muß so abgedreht werden, daß diese Glimmerplatte in eine seichte Vertiefung der Endfläche aufgenommen und die äußere Glimmerplatte durch einen abnehmbaren Distanzring von der ersten getrennt angebracht werden kann. Nach Aufsetzen des Glasrohres auf die innere Glimmerplatte wird erst die äußere Glimmerplatte nach Einführung des Distanzringes mit Pizein auf dem als Führung benutzten Glasrohr mit Innenkonus be-

* Es handelt sich dabei um ein auf Graphit und Paraffingrundlage aufgebautes Fett, das uns dankenswerterweise von der Firma Zeiß-Opton zur Verfügung gestellt wurde.

festigt. Unter leichtem Wiedererhitzen des Pizeins wird sodann dieses Glasrohr in die richtige Stellung gebracht und nunmehr der Messingring zur Abdeckung samt Glimmerplatten, Distanzring und Glasrohr auf dem Messingkonus aufgeschraubt, wobei in üblicher Weise die diagonal gelegenen Schrauben nacheinander festgezogen werden müssen. Eine genaue Zentrierung des Glasrohres ist nicht erforderlich, da nur bei gleichzeitiger Drehbewegung der Elektrodenspitze durch seine Exzentrizität vergrößert wird. Bei reinen Translationsbewegungen beschreibt die Elektrodenspitze genau den Weg, der dem im Verhältnis der Radien (Radius 1: Kugelschalenradius; Radius 2: Abstand Elektrodenspitze vom Kugelschalenmittelpunkt) verminderten Kugelschalenweg entspricht.

Die Abbildung 2 zeigt eine Ansicht des Baumusters. Die Elektrodenspitzenbewegung kann mit binokularer Präparierlupe mikroskopisch verfolgt werden. Mikromanipulatorfuß und Mikroskop sind schwenkbar auf einer stabilen Eisenplatte befestigt. Zwischen dieser und der Elektrodenspitze bleibt genügend Platz zur Unterbringung eines Versuchstieres (z. B. Meeresschweinchenkopf auf Tierbrett für Untersuchungen am Innenohr). Das Präparationsfeld kann bequem mittels kleinem Prisma vom Mikroskop her im Auflicht beleuchtet werden. Diese Einrichtung ist im Bilde abgenommen.

Zusammenfassung

Es wird der Bau eines Kugelschalenmikromanipulators für sinnesphysiologische Zwecke mit Konstruktionseinzelheiten beschrieben. Die Werkstattfertigung ohne Spezialmaschinen wird im einzelnen besprochen.

Summary

The construction of a micromanipulator movable by means of two joined spheroid layers to be used for purposes of the study of the sensory physiology is described, and details of the construction are given. The manufacture in the workshop without use of special machines is discussed in detail.

Résumé

On décrit en détails la construction d'un micromanipulateur avec coupelles en forme de sphère servant des buts physiologiques. La fabrication en atelier sans machines spéciales est aussi décrite en détails.

Schrifttum

- 1 Békésy, G. v., Micromanipulator with Four Degrees of Freedom. Harvard University Periodic Status Report XXI PNR-108, S. 2; und dort zitiert: Trans. Amer. Microscop. Soc. **71** (1952): 306 — 2 Göpfert, H., Ein Mikromanipulator mit Öltransmission für reproduzierbare Einstellungen im zweidimensionalen Bereich. Berichte über die ges. Physiol. usw. **172** (1954): 102

Anzeigen: Aufträge an den Verlag Urban & Schwarzenberg, München 26, Thierschstraße 11, erbeten.

Beiträge: Zur Veröffentlichung kommen nur Originalarbeiten und wissenschaftliche Kurzmitteilungen; Buchbesprechungen werden *nicht* aufgenommen. Die Originalarbeiten sollen möglichst 3 Druckbogen und die wissenschaftlichen Kurzmitteilungen 2 Druckseiten nicht überschreiten. Jede Arbeit soll am Schluß eine kurze Zusammenfassung enthalten. — Schrifttumangaben sind jeweils an den Schluß der Arbeit zu setzen und zwar einheitlich wie folgt: Nachname des Verfassers, Anfangsbuchstabe des Vornamens, Zeitschrift, **Band**, Jahreszahl, Seite. Bei Schrifttumangaben von Büchern folgen auf den Verfassernamen der Titel des Buches, Auflage, Ort, Jahreszahl, Seite.

Die Niederschriften sind möglichst einseitig mit Schreibmaschine zu schreiben. Beigefügte **Abbildungen**, graphische Darstellungen und Tabellen sollen auf der Rückseite den Namen des Verfassers und der Arbeit aufweisen. Als Vorlagen für die Abbildungen sind unmittelbar wiedergabefähige, also durchaus saubere Zeichnungen oder scharfe photographische Abzüge erwünscht. Sofern Neuzeichnungen nach den übersandten Vorlagen notwendig sind, erfolgen sie auf Kosten des Verfassers. — Die Beigabe von **Tabellen** soll wegen der hohen Satzkosten möglichst eingeschränkt werden; höhere Kosten werden dem Verfasser berechnet.

Unkosten-Entschädigung: Die Entschädigung für die Aufwendungen des Verfassers beträgt DM 24.— je Druckbogen. Mehr als 3 Druckbogen je Arbeit werden nicht honoriert.

Sonderdrucke: Die Verfasser erhalten 40 Sonderdrucke unberechnet. An Stelle der Unkosten-Entschädigung ist auch die Lieferung von weiteren Sonderdrucken (bis zu 60) möglich, sofern ihre Bestellung bei Rücksendung der Korrektur erfolgt. Mehr als insgesamt 100 Sonderdrucke können nicht angefertigt werden.

Alle Rechte, auch die des Nachdruckes, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, behalten sich Urheber und Verleger vor. Es ist insbesondere nicht gestattet, ohne Genehmigung des Verlages dieses Heft, einzelne Beiträge oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.

Neu!

Krebsforschung und Krebsbekämpfung

Vierte Jahrestagung des Deutschen Zentralausschusses
für Krebsbekämpfung und Krebsforschung
in Stuttgart vom 24.—27. Mai 1955

Herausgegeben von Prof. Dr. A. DIETRICH, Stuttgart

Mit 104 Abbildungen. 216 Seiten. 1956
Ganzleinen DM 29,60



URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN · BERLIN

METATECHNIK

Anthropologische Beiträge
zur Frage nach den Grenzen
der Menschenbehandlung

Von
Prof. Dr. WALTER SCHEIDT, Hamburg

Mit VII und 108 Seiten. Gr. 8° 1956.
Halbleinen DM 12. –



URBAN & SCHWARZENBERG · MÜNCHEN · BERLIN